

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Distem, 380 mg + 300 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 380 mg metokarbamolu i 300 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Okrągłe, obustronnie wypukłe białe tabletki o średnicy 14 mm i wysokości 7 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe objawowe leczenie bolesnych skurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie metokarbamolem powinno trwać jak najkrócej. Niezwłocznie po ustąpieniu bólu należy przerwać podawanie leku.

Dorośli:

2 tabletki co 4–6 godzin (cztery do sześciu razy na dobę), w zależności od nasilenia objawów. Nie wolno stosować dawki większej niż 12 tabletek na 24 godziny.

Czas podawania leku zależy od objawów wywoływanych przez zwiększenie napięcia mięśni, ale nie dłużej niż 30 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy zmniejszyć, w zależności od współczynnika przesączania kłębuszkowego, według poniższej tabeli:

PRZESĄCZANIE KŁĘBUSZKOWE	DAWKA
10-50 ml/min	1 tabletki co 6 godzin
<10 ml/min	1 tabletki co 8 godzin

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

W przypadku zaburzeń czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 2 g paracetamolu/24 godziny (maksymalnie 6 tabletek/dobę podzielone na 3–6 dawek) (patrz punkt 4.4).

Ze względu na to, że okres półtrwania w fazie eliminacji metokarbamolu może być dłuższy u tych pacjentów, konieczne może być wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami.

Pacjenci w podeszłym wieku:

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku obserwowano wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji paracetamolu, co powodowało, że połowa dawki metokarbamolu wystarczyła do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej. Z tego powodu zaleca się zmniejszenie dawki do 1 tabletki co 4 godziny lub 2 tabletek co 8 godzin.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (metokarbamol, paracetamol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).
- śpiączka lub stan przedśpiączkowy,
- rozpoznane uszkodzenie mózgu,
- napady drgawkowe lub padaczka w wywiadzie,
- miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie więcej niż jednego produktu leczniczego zawierającego paracetamol może prowadzić do zatrucia (patrz punkt 4.9). Pacjentów należy ostrzec o zagrożeniu zatruciem spowodowanym jednoczesnym przyjmowaniem więcej niż jednego produktu leczniczego zawierającego paracetamol. Działanie toksyczne spowodowane paracetamolem może wystąpić z powodu przyjęcia pojedynczej zbyt dużej dawki lub z powodu nagromadzenia się paracetamolu po wielokrotnym przyjmowaniu dużych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).

Ten produkt leczniczy należy podawać ostrożnie, bez przedłużania leczenia w przypadku pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, niedokrwistości, choroby serca lub płuc.

Stosowanie u pacjentów, którzy regularnie spożywają alkohol (trzy lub więcej napojów alkoholowych na dobę) może spowodować uszkodzenie wątroby. Osoby spożywające alkohol długotrwale nie powinny przyjmować więcej niż 2 g paracetamolu na dobę (maksymalnie 5 tabletek na dobę). Podczas leczenia paracetamolem nie należy spożywać alkoholu.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z astmą, którzy wykazują nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, ponieważ zgłaszano łagodny skurcz oskrzeli po przyjęciu paracetamolu (reakcja krzyżowa) (patrz punkt 4,8). Chociaż zgłaszano go tylko w przypadku nielicznych takich pacjentów, może doprowadzić do ciężkich reakcji, szczególnie po przyjęciu dużych dawek.

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby Distem należy stosować z zachowaniem ostrożności.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek metokarbamol należy stosować z zachowaniem ostrożności, unikając długotrwałego leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek powinni konsultować się ze swoim lekarzem lub z farmaceutą przed przyjęciem tego leku, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

W przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek dopuszczalne jest sporadyczne stosowanie paracetamolu, ale przedłużone podawanie dużych dawek może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony wątroby i nerek.

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu paracetamolu pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (w tym zespołem Gilberta), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (powyżej 9 w skali Child-Pugha), ostrym zapaleniem wątroby, niedoborem glutationu, odwodnieniem, przewlekłym niedożywieniem i wywiadem wskazującym na nadużywanie alkoholu (patrz punkt 4.2) oraz jednoczesnym leczeniem środkami indukującymi enzymy wątrobowe (patrz punkt 4.5).

Wpływ na testy diagnostyczne:

Paracetamol może zaburzać analityczne oznaczanie kwasu moczowego i glukozy.

Metokarbamol może powodować zaburzenia kolorów w przebiegu niektórych testów analitycznych, takich jak oznaczanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) z zastosowaniem nitrozonafolu oraz kwasu wanilinomigdałowego (VMA) metodą Gitlowa. U niektórych pacjentów zgłaszano też zmianę zabarwienia próbek moczu podczas ich przechowywania, na barwę brązową, czarną, niebieską lub zieloną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metokarbamol:

Metokarbamol może nasilać działanie innych leków działających hamująco i stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu, barbituranów, środków znieczulających i zmniejszających łaknienie.

Metokarbamol może też nasilać działanie leków przeciwocholinergicznych, takich jak atropina i niektóre leki psychotropowe.

Metokarbamol może hamować działanie bromku pirydostygminy. Z tego powodu należy go stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z miastenią leczoną inhibitorami acetylocholinoesterazy.

Paracetamol:

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie, a powstające hepatotoksyczne metabolity mogą wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi, które wykorzystują te same szlaki metaboliczne. Te produkty lecznicze to:

- Doustne leki przeciwzakrzepowe (**acenokumarol, warfaryna**): Długotrwałe podawanie paracetamolu w dawkach większych niż 2 g na dobę wraz z tymi produktami leczniczymi może nasilać ich działanie przeciwzakrzepowe. Wydaje się to być spowodowane zmniejszeniem ilości czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K wywołanych hamowaniem enzymów biorących udział w ich syntezie w wątrobie. Interakcje pomiędzy paracetamolem a doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe, zwiększając ryzyko krwawienia. Ze względu na wyraźne ograniczone znaczenie kliniczne przy dawkach mniejszych niż 2 g na dobę należy brać pod uwagę paracetamol jako alternatywę terapeutyczną dla salicylanów przeciwbólowych u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi. Należy jednak u tych pacjentów okresowo kontrolować wskaźnik INR.
- Alkohol: Nasilenie toksyczności paracetamolu, prawdopodobnie przez indukowanie wytwarzania w wątrobie hepatotoksycznych metabolitów.
- Leki przeciwocholinergiczne (glikopironium, propantelina): zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka, co prowadzi do zmniejszenia wchłaniania paracetamolu, z możliwym osłabieniem jego działania.
- Leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital, metylofenobarbital, prymidon): zmniejszenie biodostępności paracetamolu i zwiększenie hepatotoksyczności po przedawkowaniu, z powodu indukowania metabolizmu wątrobowego.

- Diuretyki pętlowe: wpływ diuretyków może ulec zmniejszeniu, ponieważ paracetamol może zmniejszać wydalanie nerkowe prostaglandyn i aktywność reninowa osocza.
- Izoniazyd: zmniejszenie klirensu paracetamolu, z możliwym nasileniem jego działania i (lub) toksyczności, poprzez hamowanie metabolizmu wątrobowego.
- Lamotrygina: zmniejszenie biodostępności lamotryginy, z możliwym osłabieniem jej działania, z powodu możliwej indukcji metabolizmu wątrobowego.
- Metoklopramid i domperidon: te leki zwiększają wchłanianie paracetamolu w jelicie cienkim ze względu na ich wpływ na opróżnianie żołądka i tym samym na opóźnienie początku działania;
- Probenecyd: wydłuża okres półtrwania paracetamolu w osoczu poprzez zmniejszanie metabolizmu i wydalania jego metabolitów z moczem.
- Propranolol: zwiększenie stężenia paracetamolu w osoczu z powodu możliwego hamowania jego metabolizmu wątrobowego.
- Ryfampicyna: zwiększenie klirensu paracetamolu i tworzenia hepatotoksycznych metabolitów z powodu możliwej indukcji metabolizmu wątrobowego.
- Żywice jonowymiennicze (cholestyramina): zmniejszenie wchłaniania paracetamolu i możliwe hamowanie jego działania z powodu adhezji jelitowej paracetamolu;
- Chloramfenikol: zwiększenie toksycznego działania chloramfenikolu z powodu możliwego hamowania jego metabolizmu wątrobowego;
- Zydowudyna: jednoczesne przyjmowanie z paracetamolem zwiększa ryzyko zmniejszenia liczby białych krwinek (neutropenia). Z tego powodu paracetamolu nie należy przyjmować w skojarzeniu z AZT, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest przepisany przez lekarza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Paracetamol przenika przez barierę łożyskową.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu metokarbamolu na reprodukcję u zwierząt. Nie wiadomo, czy metokarbamol podawany kobietom w okresie ciąży może spowodować uszkodzenie płodu lub wpływać na zdolność do rozrodu.

Nie ustalono bezpieczeństwa metokarbamolu w odniesieniu do możliwego niekorzystnego wpływu na rozwój płodu. Opisano izolowane przypadki wad płodu i wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na metokarbamol.

Nie zaleca się stosowania metokarbamolu u kobiet w okresie ciąży lub kobiet planujących zajście w ciążę, szczególnie na wczesnych etapach ciąży, chyba że lekarz uzna, iż potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

Karmienie piersią

Metokarbamol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka zwierząt (psów). Nie wiadomo jednak, czy metokarbamol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Paracetamol przenika do mleka ludzkiego, ale nie w ilościach znaczących klinicznie.

Z tego powodu należy zachować ostrożność po podawaniu tabletek Distem kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Niekliniczne badania obejmujące przewlekłe podawanie wysokich dawek paracetamolu przeprowadzone na zwierzętach wykazały atrofię jąder i zahamowanie spermatogenezy, ale jego znaczenie u ludzi nie jest znane. Nie są dostępne niekliniczne dane dotyczące wpływu metokarbamolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tabletki Distem mogą powodować senność. Z tego powodu pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, o ile nie są pewni, że ich sprawność umysłowa nie uległa pogorszeniu, szczególnie w razie jednoczesnego przyjmowania tabletek Distem z innymi lekami, które też mogą powodować senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W opublikowanych w piśmiennictwie badaniach klinicznych, w których oceniano stosowanie skojarzenia paracetamolu i metokarbamolu, nie zgłaszano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po przyjmowaniu metokarbamolu był ból głowy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania paracetamolu są: hepatotoksyczność, toksyczny wpływ na nerki, zaburzenia dotyczące krwi, hipoglikemia i alergiczne zapalenie skóry.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono niepożądane reakcje obserwowane przy stosowaniu skojarzenia paracetamolu i metokarbamolu. Wymieniono je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość		
	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość ^b , agranulocytoza ^b , leukopenia ^b , neutropenia ^b , pancytopenia ^b , niedokrwistość hemolityczna ^b	Leukopenia ^a ,
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja anafilaktyczna ^a , reakcje nadwrażliwości w zakresie od pojedynczych zmian wysypki skórnej lub pokrzywki do obrzęku naczynioruchowego i wstrząsu anafilaktycznego ^b	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia ^b	
Zaburzenia psychiczne		Nerwowość ^a , lęk ^a , dezorientacja ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^a , zawroty głowy (lub uczucie oszołomienia) ^a	Omdlenia ^a , oczopląs ^a , drżenie ^a , napad drgawkowy (w tym typu grand mal) ^a , senność ^a	Zaburzenia koordynacji mięśni ^a , amnezja ^a , bezsenność ^a , zawroty głowy ^a
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek ^a	Nieostre widzenie ^a	Podwójne widzenie ^a
Zaburzenia serca		Bradykardia ^a	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ^c	Zaczerwienienie twarzy ^a	
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność nosa ^a	Skurcz oskrzeli ^b	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia smaku (metaliczny posmak) ^a	Nudności ^a , wymioty ^a	Dyspepsja ^a , suchość w jamie ustanej ^a , biegunka ^c

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższenie aktywności aminotransferazy wątrobowej ^b	Hepatotoksyczność (żółtaczką) ^b	Żółtaczką (w tym żółtaczką cholestazy) ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczyń naczynioruchowy ^a , świąd ^a , wysypka ^a , pokrzywka ^a	Alergiczne zapalenie skóry ^b , ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczna rozplywna naskórka) ^b	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Jałowy ropomocz (mętny mocz) ^b , zaburzenia niepożądane dotyczące nerek ^b , szczególnie po przedawkowaniu	
Zaburzenia ogólne	Gorączka ^a , złe samopoczucie ^b		Zmęczenie ^a

^a zazwyczaj przypisywane działaniu metokarbamolu

^b zazwyczaj przypisywane działaniu paracetamolu

^c zazwyczaj przypisywane działaniu metokarbamolu i paracetamolu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Metokarbamol:

Niewiele jest informacji dotyczących ostrej toksyczności metokarbamolu. Zgłoszone przypadki przedawkowania metokarbamolu występowały przy jednoczesnym stosowaniu alkoholu i innych środków działających depresyjnie na OUN. Objawami przedawkowania były: nudności, senność, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, drgawki i śpiączka. Zgłaszano szczególne przypadki przyjęcia metokarbamolu w dawce 22–30 g bez poważnych objawów toksyczności. Niektórzy przeżyli przyjęcie dawki od 30 do 50 g metokarbamolu. W obu przypadkach głównym objawem toksyczności była skrajna senność. Leczenie było objawowe i wyzdrowienie nastąpiło bez powikłań. Jednakże znane są przypadki zgonów po przedawkowaniu metokarbamolu.

W wypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące i objawowe czynności życiowe. Leczenie podtrzymujące obejmuje utrzymywanie drożności dróg oddechowych, kontrolę wydalania moczu i parametrów czynności życiowych oraz, w razie konieczności, podawanie płynów dożylnych. Skuteczność hemodializy w razie przedawkowaniu nie jest znana.

Paracetamol:

Objawy przedawkowania paracetamolu to: zawroty głowy, wymioty, utrata apetytu, żółtaczką, ból brzucha oraz zaburzenia czynności nerek i wątroby. Po przedawkowaniu pacjent powinien zostać szybko przetransportowany do placówki medycznej, nawet jeśli nie wystąpiły żadne znaczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe. Chociaż objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą spowodować zgon,

mogą one nie występować bezpośrednio po przyjęciu leku, ale począwszy od trzeciej doby. Zgon może nastąpić w wyniku martwicy wątroby. Może też wystąpić ostra niewydolność nerek.

Przedawkowanie *paracetamolu* przebiega w czterech fazach, zaczynając od przyjęcia nadmiernej dawki leku:

- **FAZA I** (12-24 godz.): nudności, wymioty, nadmierna potliwość i jadłowstręt
- **FAZA II** (24-48 godz.): poprawa kliniczna; wzrost aktywności AspAT, ALAT, bilirubiny i protrombiny
- **FAZA III** (72-96 godz.): maksymalna hepatotoksyczność; mogą występować wartości AspAT wynoszące 20 000.
- **FAZA IV** (7-8 dni): zdrowienie

Może wystąpić hepatotoksyczność. Minimalna dawka toksyczna u dorosłych wynosi 6 g i ponad 100 mg/kg mc. u dzieci. Dawki większe niż 20–25 g są potencjalnie śmiertelne. Objawami hepatotoksyczności mogą być: nudności, wymioty, jadłowstręt, złe samopoczucie, potliwość, ból brzucha i biegunka. Hepatotoksyczność ujawnia się dopiero 48–72 godz. po przyjęciu leku. W przypadku dawek większych niż 150 mg/kg mc. lub w sytuacjach, gdy nie ma możliwości ustalenia przyjętej ilości leku, po upływie 4 godzin po przedawkowaniu należy pobrać próbkę do oznaczenia *paracetamolu* w surowicy. W przypadku hepatotoksyczności należy przeprowadzić badania czynności wątroby i powtarzać je co 24 godziny. Niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu.

Stężenie *paracetamolu* w osoczu większe niż 300 µg/ml po upływie 4 godzin po przedawkowaniu były związane z uszkodzeniem wątroby u 90% pacjentów. Zaczyna ono występować, gdy stężenie *paracetamolu* jest mniejsze niż 120 µg/ml po upływie 4 godzin po przedawkowaniu lub mniejsze niż 30 µg/ml po upływie 12 godzin po przedawkowaniu.

Długotrwałe przyjmowanie dawek większych niż 4 g na dobę może prowadzić do przejściowej hepatotoksyczności. W nerkach może wystąpić martwica kanalików nerkowych. Może też dojść do uszkodzenia mięśnia sercowego.

Leczenie: we wszystkich przypadkach należy przeprowadzić odsysanie treści i płukanie żołądka, zwłaszcza w ciągu 4 godzin od przyjęcia zbyt dużej dawki leku.

Istnieje **specyficzne antidotum** przy toksycznym działaniu *paracetamolu*: *N-acetylcysteina*. Skuteczność antidotum jest większa, jeśli zostanie ono podane w ciągu 8 godzin od przedawkowania. Jego skuteczność zmniejsza się stopniowo po ósmej godzinie i całkowicie zanika po upływie piętnastej godziny.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie, estry kwasu karbaminowego; metokarbamol, skojarzenia z wyłączeniem psycholeptyków, kod ATC: M03BA53

Metokarbamol:

Metokarbamol jest lekiem zwiotczającym mięśnie o działaniu ośrodkowym. Powoduje rozluźnienie mięśni, hamując odruchy polisynaptyczne w rdzeniu kręgowym i ośrodkach podkorowych. W dawkach terapeutycznych metokarbamol nie wpływa na fizjologiczne napięcie ani kurczliwość mięśni szkieletowych lub ruchliwość mięśni gładkich.

Paracetamol:

Paracetamol jest środkiem przeciwbólowym o właściwościach przeciwgorączkowych.

Dokładny mechanizm działania paracetamolu nie jest znany, chociaż wiadomo, że wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i, w mniejszym zakresie, wykazuje działanie obwodowe, blokując wytwarzanie impulsów nerwowych. Wydaje się, że paracetamol podwyższa próg bólu poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn za pomocą blokowania enzymów cyklooksigenazy (szczególnie COX-3) w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednak nie hamuje on cyklooksigenazy w tkankach obwodowych w sposób znaczący.

Paracetamol stymuluje aktywność zstępujących szlaków serotonergiczných, co blokuje przewodzenie sygnałów nocyceptywných z tkanek obwodowych do rdzenia kręgowego. W odniesieniu do tego, pewne dane eksperymentalne wskazują, że podanie dordzeniowe różnych podtypów antagonistów receptora serotonergicznego może blokować antynocyceptywne działanie paracetamolu.

Jego działanie przeciwgorączkowe jest związane z hamowaniem syntezy PGE₁ w podwzgórze, narządzie, który koordynuje proces termoregulacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metokarbamol:

Wchłanianie

Metokarbamol ulega szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu po podaniu doustnym, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1–3 godziny. Jego działanie rozluźniające mięśnie uwidacznia się po upływie 30 minut od przyjęcia doustnego.

Dystrybucja

Gdy metokarbamol dostaje się do krążenia ogólnoustrojowego, ulega szerokiej dystrybucji w całym organizmie, a jego wiązanie z białkami osocza wynosi 46–50%. U zwierząt laboratoryjnych najwyższe stężenia wykrywa się w wątrobie i nerkach. Lek może przenikać barierę łożyskową, chociaż nie wiadomo, czy przenika do mleka ludzkiego.

Metabolizm

Metokarbamol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie poprzez dealkilację i hydroksylację.

Eliminacja

U zdrowych ochotników klirens osoczowy metokarbamolu waha się w zakresie 0,2–0,8 l/kg, przy czym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 1–2 godziny. Metokarbamol ulega eliminacji głównie z moczem w postaci glukuronidu i koniugatów jego metabolitów z siarczanami. W niewielkim odsetku jest też wydalany z kałem.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania w fazie eliminacji metokarbamolu wzrasta w niewielkim stopniu w porównaniu z pacjentami młodszymi. Ponadto nieco wzrasta wiązanie z białkami osocza (41–43 w porównaniu z 46–50%).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U 8 pacjentów z niewydolnością wątroby spowodowaną alkoholową marskością, całkowity klirens metokarbamolu był zmniejszony o około 70% w porównaniu z klirensiem u zdrowych osób (11,9 l/godz.), a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużył się do 3,38 godz. ($\pm 1,62$) w porównaniu z 1,11 godz. ($\pm 0,27$) u zdrowych uczestników. Frakcja metokarbamolu związana z białkami osocza uległa zmniejszeniu do 40–50% w porównaniu z tą frakcją u zdrowych uczestników dopasowanych pod względem wieku i masy ciała (46–50%).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens metokarbamolu również jest zmniejszony. Klirens metokarbamolu u 8 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, poddawanych hemodializom podtrzymującym, był zmniejszony o około 40% w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami, chociaż okres półtrwania w fazie eliminacji był podobny w obu grupach (odpowiednio 1,2 i 1,1).

Paracetamol

Wchłanianie

Biodostępność paracetamolu po podaniu doustnym wynosi 75–85%. Ulega on szybkiemu wchłanianiu w znacznym stopniu, maksymalne stężenia w osoczu są osiągane w ciągu 0,5–2 godzin, w zależności od postaci farmaceutycznej. Leki, które opóźniają opróżnianie żołądka, opóźniają też wchłanianie paracetamolu.

Dystrybucja

Po wchłonięciu paracetamol jest równomiernie dystrybuowany w całym organizmie, przy czym najniższe stężenia występują w tkance tłuszczowej i płynie mózgowo-rdzeniowym. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 10%. Czas do wystąpienia maksymalnego działania wynosi 1–3 godziny. Działanie utrzymuje się przez 3–4 godziny.

Metabolizm

Paracetamol podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, wykazując kinetykę liniową. Jednak ta liniowość zanika przy podawaniu dawek większych niż 2 g. Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie (90–95%), a ponad 90% ulega metabolizmowi przez sprzężanie jego grupy hydroksylowej z kwasem glukuronidowym i grupami siarczanowymi. Jednak 5% podanej dawki paracetamolu ulega oksydacji przez cytochrom P450, co prowadzi do powstawania N-acetylo-p-benzochinoiminy (NAPQI), która odpowiada za hepatotoksyczność. Mała ilość NAPQI powstająca przy terapeutycznych dawkach paracetamolu szybko traci właściwości toksyczne przez sprzężenie ze zredukowanym glutationem (donor grupy sulfhydrylowej). Gdy rezerwy glutationu wyczerpią się do poziomu poniżej 70% lub więcej, nie może zachodzić detoksykacja NAPQI, co prowadzi do martwicy środkowej części zrazika. Przy dużych dawkach paracetamol może wysycić pierwotne mechanizmy metabolizmu wątrobowego, a wówczas wykorzystywane są te alternatywne szlaki metaboliczne, co prowadzi do powstawania hepatotoksycznych i potencjalnie nefrotoksycznych metabolitów, ze względu na zmniejszenie ilości glutationu.

Eliminacja:

Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym oraz, w mniejszym zakresie, z grupami siarczanowymi. Mniej niż 5% jest wydalane z postaci niezmienionej. Jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 1,5–3 godzin i wydłuża się w przypadku przedawkowania, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów w starszym wieku i dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol:

Terapeutyczne dawki paracetamolu nie wykazują działań toksycznych. Tylko w bardzo wysokich dawkach powoduje on martwicę środkowej części zrazika wątroby u zwierząt i ludzi. Bardzo duże dawki paracetamolu powodują methemoglobinemię i hemolizę oksydacyjną u psów i kotów, ale bardzo rzadko u ludzi.

W badaniach, w których oceniano ostrą, podostrą i przewlekłą toksyczność paracetamolu u szczurów i myszy, obserwowano zmiany w żołądku i jelitach, zmiany w morfologii krwi, degenerację mięszu wątroby i nerek, w tym martwicę. Przyczyny tych zmian przypisywano, z jednej strony, mechanizmowi działania oraz, z drugiej strony, metabolizmowi paracetamolu. Również u ludzi obserwowano, że metabolity wydają się powodować działania toksyczne oraz odpowiadające im zmiany w narządach. Ponadto, podczas przedłużonego stosowania (np. 1 roku) w dawkach terapeutycznych, opisywano bardzo rzadkie przypadki odwracalnego przewlekłego czynnego zapalenia wątroby. W dawkach subtoksycznych objawy zatrucia mogą wystąpić w ciągu 3 tygodni leczenia. Z tego powodu nie należy stosować paracetamolu przez długi czas lub w dużych dawkach.

Dodatkowe badania nie wykazały dowodów na jakiegokolwiek istotne zagrożenie genotoksyczne paracetamolu w zakresie dawek terapeutycznych, tj. nietoksycznych. Długoterminowe badania u szczurów i myszy nie wykazały dowodów na działania rakotwórcze niehepatotoksycznych dawek paracetamolu.

Paracetamol w dawkach hepatotoksycznych wykazywał potencjalne działanie genotoksyczne i karcynogenne (guzy wątroby i pęcherza moczowego), u szczurów i myszy. Jednak uważa się, że ta aktywność genotoksyczna i karcynogenna jest związana ze zmianami w metabolizmie paracetamolu w wysokich dawkach i nie stanowi zagrożenia w odniesieniu do praktyki klinicznej.

Badania przewlekłej toksyczności u zwierząt wykazują, że paracetamol w dużych dawkach powoduje atrofię jąder i hamuje spermatogenezę. Znaczenie tego faktu w odniesieniu do stosowania u ludzi jest nieznane.

Metokarbamol:

Ostra toksyczność metokarbamolu jest stosunkowo niska. W badaniach na zwierzętach obserwowano następujące objawy zatrucia: ataksja, katalepsja, skurcze i śpiączka. W badaniach na zwierzętach przewlekłe działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję zwierząt. Nie przeprowadzono długoterminowych badań w celu oceny wpływu metokarbamolu na mutagenzę. Nie przeprowadzono długoterminowych badań oceniających działanie karcynogenne metokarbamolu.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas stearynowy
Żelowana skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Distearynian glicerolu typu I
Skrobi glikolan sodu typ A
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 50 tabletek w blistrze z folii PVC-aluminium, w tekturowym pudełku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Faes Farma S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 - Leioa (Bizkaia)
Hiszpania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}>

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY I TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM, RRRR