

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Daleron 1000 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1000 mg paracetamola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Bele do skoraj bele tablete v obliki kapsule, z razdelilno zarezo med oznakama "10" in "00" na eni strani tablete in z razdelilno zarezo med oznakama "PA" in "RA" na drugi strani tablete (21,4 mm (dolžina) x 9,00 mm x 6,9 mm (debelina)).

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih bolečin in povišane telesne temperature.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Paracetamol je treba uporabljati v najmanjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas. Največjega dnevnega odmerka ni dovoljeno prekoračiti.

Odrasli in mladostniki, stari 16 let in več (≥ 55 kg telesne mase)

500–1000 mg tri- do štirikrat na dan, vendar ne več kot 4 g dnevno. V posameznih primerih lahko zadostuje 500 mg tri- do štirikrat na dan. Presledek med posameznimi odmerki naj bo vsaj 4 ure.

Pediatrska populacija

Otroci, stari od 9 do 12 let (30–40 kg telesne mase): 500 mg do trikrat na dan.

Otroci, stari od 12 do 15 let (40–55 kg telesne mase): 500 mg do štirikrat na dan.

Odmerki so odvisni od telesne mase in starosti. Priporočeni posamezni odmerek je 15 mg/kg telesne mase. Največji dnevni odmerek za bolnike s telesno maso, manjšo od 50 kg, je 60 mg/kg telesne mase. Presledek med posameznimi odmerki naj bo vsaj 4 ure.

Zdravilo Daleron ni primerno za otroke, mlajše od 9 let.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi:

Glomerulna filtracija	Odmerek
10–50 ml/min	500 mg vsakih 6 ur
< 10 ml/min	500 mg vsakih 8 ur

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je treba odmerke zmanjšati ali podaljšati presledek med odmerki.

V naslednjih primerih dnevni odmerek ne sme preseči 2 g:

- zmanjšano delovanje jeter,
- Gilbertov sindrom (družinska nehemolitična zlatenica),
- kronično uživanje alkohola.

Starejši

Starejšim odmerka ni treba prilagajati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Tablete pogoltnite z zadostno količino vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba svetovati, naj sočasno ne jemljejo drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol. Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, lahko privede do prevelikega odmerjanja.

Preveliko odmerjanje paracetamola lahko povzroči odpoved jeter, ki ima lahko za posledico presaditev jeter ali smrt. Potrebno je čimprejshje zdravljenje z antidotom (glejte poglavje 4.9).

Že obstoječa bolezen jeter lahko poveča tveganje za okvaro jeter, povezano s paracetamolom. Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic morajo pred uporabo paracetamola poiskati zdravniško pomoč; skrbno je treba pretehtati koristi in tveganja zdravljenja.

Pri bolnikih s pomanjkanjem glutathiona, npr. pri bolnikih, ki so močno podhranjeni, anoreksični, imajo nizek indeks telesne mase, kronično prekomerno uživajo alkohol ali imajo sepsa, so ob jemanju največjih terapevtskih odmerkov paracetamola poročali o primerih okvare/odpovedi jeter. Pri teh bolnikih dolgotrajna uporaba in največji odmerki niso priporočljivi zaradi tveganja za pojav toksičnih reakcij na jetrih, zato je treba paracetamol uporabljati v najmanjših še učinkovitih odmerkih.

Pri bolnikih s pomanjkanjem glutathiona lahko uporaba paracetamola poveča tveganje za metabolno acidozo.

Če se pojavi visoka vročina ali znaki sekundarne okužbe ali če simptomi trajajo več kot 3 dni, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti.

Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutathiona (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in natančno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Pri dolgotrajni uporabi katerih koli analgetikov za zdravljenje glavobola se lahko glavoboli poslabšajo

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

in pojavijo pogostejše (glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil). Če se pojavi takšna situacija ali obstaja sum nanjo, mora bolnik zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih, ki imajo kljub redni uporabi analgetikov (ali zaradi nje) pogoste ali vsakodnevne glavobole, je treba posumiti na glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil.

Na splošno lahko redno jemanje analgetikov, zlasti kombinacije več analgetičnih učinkovin, trajno okvari ledvice in povzroči tveganje za odpoved ledvic (analgetična nefropatija).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metoklopramid in domperidon lahko povečata hitrost absorpcije paracetamola.

Holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola. Paracetamol je treba vzeti vsaj 1 uro pred holestiraminom ali 4–6 ur po njem.

Zdravila, ki inducirajo jetrne encime (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, šentjanževka), zmanjšajo biološko uporabnost paracetamola preko povečane glukuronidacije ter tako povečajo tveganje za jetrno toksičnost.

Probenecid zmanjša očistek paracetamola za skoraj 50 %, zato lahko med sočasnim zdravljenjem odmerek paracetamola razpolovimo.

Paracetamol lahko vpliva na plazemsko koncentracijo kloramfenikola. Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in injekcijami kloramfenikola se priporoča spremljanje plazemske koncentracije kloramfenikola.

Redna dnevna uporaba paracetamola v daljšem časovnem obdobju lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina in drugih kumarinov. To poveča tveganje za krvavitve. Občasni odmerki paracetamola nimajo pomembnih posledic.

Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Škodljiv vpliv na plodnost ni bil ugotovljen.

Nosečnost

Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v najmanjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in čim manj pogosto. V primeru dvomov se je treba posvetovati z zdravnikom.

Dojenje

Terapevtski odmerki tega zdravila se lahko uporabljajo med dojenjem. Paracetamol se sicer izloča v materino mleko, a pri uporabi priporočenih odmerkov količine niso klinično pomembne. Glede na razpoložljive objavljene podatke dojenje ni kontraindicirano.

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daleron nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so običajno redki. Najpogostejša neželena učinka sta urtikarija in povečana aktivnost jetrnih transaminaze, ki se pojavita pri 0,01–0,1 % zdravljenih bolnikov.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s paracetamolom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: agranulocitoza, trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: anafilaksija, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: bronhospazem (analgetična astma) pri bolnikih, občutljivih na acetilsalicilno kislino in nesteroidna protivnetna zdravila.

Bolezni sečil

Zelo redki: Med dolgotrajnim zdravljenjem ni mogoče izključiti možnosti okvare ledvic (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Redki: urtikarija.

Zelo redki: angioedem, alergijski dermatitis (preobčutljivostne reakcije, vključno s kožnim izpuščajem).

Zelo redko so poročali o hudih kožnih reakcijah.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: povečana aktivnost jetrnih transaminaz.

Zelo redki: okvara jeter.

Preiskave

Redki: povečana serumska koncentracija kreatinina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4).

Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutationa pri teh bolnikih.

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zlasti pri starejših bolnikih, majhnih otrocih, bolnikih z boleznijo jeter, kroničnih alkoholikov, kronično podhranjenih bolnikih, bolnikih s pomanjkanjem glutaciona (npr. pri sepsi) in bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki inducirajo jetrne encime, lahko pride do zastrupitve.

Zaužitje enkratnega odmerka > 6 g paracetamola pri odraslih ali > 125 mg/kg telesne mase pri otrocih lahko povzroči odpoved jeter, zaradi katere je lahko potrebna presaditev jeter ali zaradi katere lahko pride do smrti. Podobno lahko preveliko odmerjanje paracetamola zaradi velikega skupnega odmerka v daljšem časovnem obdobju povzroči ireverzibilno odpoved jeter. Poročali so o akutnem pankreatitisu, običajno v povezavi z okvaro jeter in jetrno toksičnostjo.

Simptomi

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem kažejo, da se klinični simptomi okvare jeter navadno pojavijo 24–48 ur po zaužitju in dosežejo maksimum po 4–6 dneh.

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola so navzea, bruhanje, anoreksija, bledica in bolečine v trebuhu, ki se navadno pojavijo v 24 urah po zaužitju. Bolečine v trebuhu so lahko prvi znak okvare jeter; običajno se pojavijo po 24 do 48 urah, včasih pa šele 4 do 6 dni po zaužitju. Okvara jeter je običajno največja 72 do 96 ur po zaužitju, lahko pa se nadaljuje, če ne začnemo z ustreznim zdravljenjem (glejte spodaj). Pojavijo se lahko motnje v presnovi glukoze in metabolna acidoza. Tudi če ni hude okvare jeter, se lahko pojavi akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo. Poročali so o pojavu aritmije.

Ukrepi:

- takojšnja hospitalizacija;
- pred zdravljenjem prevelikega odmerjanja je treba takoj odvzeti vzorec krvi in izmeriti koncentracijo paracetamola v plazmi;
- hitra odstranitev zaužitega zdravila z izpiranjem želodca, ki mu sledi dajanje aktivnega oglja (adsorbenta) in natrijevega sulfata (laksativa);
- zdravljenje vključuje dajanje antidota N-acetilcisteina (NAC), intravensko ali peroralno, če je to mogoče, prej kot v 10 urah od zaužitja; NAC ima lahko določen varovalni učinek tudi po 10 urah od zaužitja, vendar je v tem primeru potrebno dolgotrajno zdravljenje;
- simptomatsko zdravljenje.

V primeru hujše zastrupitve je treba spremljati dihanje in krvni obtok. Če se pojavijo konvulzije, lahko bolniku damo diazepam.

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V vseh primerih prevelikega odmerjanja paracetamola ali suma nanj je pomembno spremljati parametre delovanja jeter, koagulacije in delovanja ledvic, elektrolite, hematologijo, kislinsko-bazični status in EKG. Teste je treba ponavljati v skladu s trenutnimi smernicami, sicer pa glede na podatke o anamnezi bolnika in njegov klinični status.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, anilidi, oznaka ATC: N02BE01.

Paracetamol je antipiretik in analgetik. Njegovo antipiretično delovanje je posledica delovanja na center za uravnavanje telesne temperature v hipotalamusu, njegovo analgetično delovanje pa je posledica povečanja bolečinskega praga. Analgetično in antipiretično delovanje paracetamola je podobno kot pri acetilsalicilni kislini, nima pa koristnih protivnetnih lastnosti.

Analgetični učinek paracetamola temelji na zaviranju sinteze prostaglandinov. Zdi se, da prostaglandini povečajo občutljivost receptorjev za bolečino na mehansko stimulacijo ali na druge kemične mediatorje. Paracetamol znižuje telesno temperaturo pri bolnikih z zvišano telesno temperaturo, redko pa znižuje normalno telesno temperaturo. Tudi to je posledica zaviranja sinteze in sproščanja prostaglandinov. Zdravilo ima antipiretični učinek tudi preko delovanja na hipotalamus; odvajanje toplote se poveča zaradi vazodilatacije in povečanega perifernega krvnega obtoka.

Bolniki, preobčutljivi na acetilsalicilno kislino, paracetamol običajno dobro prenašajo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol se po peroralni uporabi hitro in skoraj v celoti absorbira. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 30 minutah do 2 urah.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve paracetamola znaša približno 1 l/kg telesne mase. Vezava na plazemske beljakovine je pri terapevtskih odmerkih zanemarljiva.

Biotransformacija

Pri odraslih se paracetamol v jetrih konjugira z glukuronsko kislino (približno 60 %), sulfati (približno 35 %) in cisteinom (približno 3 %). Pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 12 let, je konjugacija s sulfati glavna pot izločanja, glukuronidacija pa je nižja kot pri odraslih. Zaradi večje zmožnosti za konjugacijo s sulfati je skupno izločanje pri otrocih podobno kot pri odraslih.

Izločanje

Paracetamol se izloča sečem, večinoma konjugiran z glukuronidom (60 do 80 %) in sulfati (20 do 30 %). Približno 5 % paracetamola se izloči v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja se giblje od 1 ure do 4 ur. V primeru hude okvare ledvic (očistek kreatina manj kot 10 ml/min) je izločanje paracetamola in njegovih presnovkov upočasnjeno. Pri starejših je zmožnost za konjugacijo nespremenjena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajnih študij z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ni na voljo.

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon
delno predgelirani koruzni škrob
stearinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (brezbarvna, prozorna folija iz PVC/Al): 8, 10, 15, 16, 18, 20, 30, 32, 40, 50, 60, 90, 100 in 105 tablet, v škatli.

Pretisni omot (neprozorna folija iz PVC/Al): 8, 10, 15, 16, 18, 20, 30, 32, 40, 50, 60, 90, 100 in 105 tablet, v škatli.

Bel, neprozoren vsebnik iz HDPE z belo za otroke varno zaporko iz PP: 100 in 105 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02712/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 5. 2020

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum zadnjega podaljšanja. 30. 9. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 2. 2025