

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Daleron C 500 mg/20 mg zrnca za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 g zrnca za peroralno raztopino (1 vrečica) vsebuje 500 mg paracetamola in 20 mg askorbinske kisline.

Pomožni snovi z znanim učinkom: saharoza, natrij.

5 g zrnca za peroralno raztopino (1 vrečica) vsebuje 3863,8 mg saharoze in 12,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno raztopino

Zrnca so svetlo rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daleron C je primerno za:

- zniževanje zvišane telesne temperature, ki spremlja bakterijske in virusne okužbe;
- blažitev bolečin v mišicah in sklepih, ki spremljajo gripo in prehlad;
- lajšanje blagih do zmernih bolečin nevnetnega izvora (glavobol, zobobol), posebej pri bolnikih z želodčnimi težavami;
- lajšanje bolečin po poškodbah in zdravniških posegih.

Zdravilo v obliki toplega napitka je zlasti primerno za bolnike z vneto sluznico ust in žrela, ker težko pogoltnejo trdne zdravilne oblike.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci od 12. leta dalje vzamejo 1 vrečico zrnca 4-krat do 6-krat na dan. Med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 4 ure.

Največji dnevni odmerek je 8 vrečic (4 g paracetamola).

Način uporabe

Vsebino vrečice se strese v kozarec, prelije z 1,5 dl tople vode ali čaja, dobro premeša in še toplo popije.

4.3 Kontraindikacije

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

Hude jetrne ali ledvične okvare.

Virusni hepatitis.

Prirojeno pomanjkanje encima glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze v rdečih krvničkah.

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z blago ali zmerno zmanjšanim jetrnim ali ledvičnim delovanjem smejo jemati zdravilo Daleron C le pod zdravnikovim nadzorom.

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 glutatona (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 pozorno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Priporočenih odmerkov se ne sme prekoračiti.

Bolnik zdravila Daleron C ne sme jemati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol.

Zdravila Daleron C naj bolnik ne jemlje dlje, kot je za zdravljenje nujno potrebno. Če trajajo bolezenski znaki dlje kot 5 dni, naj o poteku nadaljnjega zdravljenja presodi zdravnik.

Zdravilo ni primerno za diabetike, ker vsebuje saharozo.

Saharoza

To zdravilo vsebuje 3863,8 mg (1 vrečica) do 7727,6 mg (2 vrečici) saharoze na odmerek. To je treba upoštevati pri sladkornih bolnikih. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

1 vrečica vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". 2 vrečici vsebujeta 25 mg natrija, kar je enako 1,25 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Ob dolgotrajni in redni uporabi paracetamol krepi delovanje varfarina in povečuje nevarnost krvavit.
- Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in holestiraminom se zmanjša absorpcija paracetamola (zmanjšan učinek paracetamola).
- Metoklopramid in domperidon povečujeta absorpcijo paracetamola.
- Sočasno jemanje paracetamola in nesteroidnih protivnetnih učinkovin povečuje tveganje za ledvično okvaro.
- Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in kloramfenikolom se razpolovni čas kloramfenikola lahko podaljša do petkrat.
- Verjetnost pojava toksičnih učinkov se lahko poveča ob sočasni uporabi učinkovin, ki povzročajo indukcijo jetrnih encimov, kot so antiepileptiki, barbiturati in rifampicin.
- Acetilsalicilna kislina podaljšuje čas izločanja paracetamola, kar vodi do kopičenja slednjega in s tem do povečane tvorbe toksičnih presnovkov.
- Sočasno jemanje paracetamola in etanola lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola.
- Veliki odmerki askorbinske kisline lahko vplivajo na rezultate laboratorijskih testov (določanje glukoze, sečne kisline, kreatinina in anorganskih fosfatov).
- 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

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nosečnost

Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Pri jemanju paracetamola tveganja ni mogoče povsem izključiti. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Jemanje priporočenih odmerkov askorbinske kisline med nosečnostjo je varno.

Dojenje

Matere, ki dojijo lahko zdravilo jemljejo samo po zdravnikovem priporočilu in čim krajši čas, po možnosti samo posamezne odmerke.

Plodnost

Podatkov o vplivu paracetamola na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daleron C nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Daleron C, 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).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pri jemanju priporočenih odmerkov so neželeni učinki redki in blagi.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni prebavil

Redki: slabost.

Zelo redki: driska in bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: zlatenica, pankreatitis in povečana aktivnost jetrnih encimov.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo.

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije, zlasti kožni izpuščaji, srbenje in koprivnica

Bolezni živčevja

Redki: utrujenost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: levkopenija in trombocitopenija.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o hudih kožnih reakcijah.

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).

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Bistveno večji odmerki zdravila od priporočenih (pri odraslih osebah več kot 7,5 g) lahko povzročijo hude okvare jeter in ledvic. Znaki akutnega prevelikega odmerjanja se v prvih 24 urah kažejo kot slabost, bruhanje, povečano znojenje in bolečine v trebuhu. Znaki jetrne okvare se pojavijo šele 2 do 4 dni po zaužitju prevelikega odmerka.

Zdravljenje je simptomatsko. Specifični antidot pri prevelikem odmerjanju paracetamola je N-acetilcistein, ki ga je treba dati v prvih 12 urah po prevelikem odmerjanju.

Ob jemanju zelo velikih odmerkov askorbinske kisline (> 10 g/dan) lahko nastanejo oksalatni kamni. Pri količini vitamina C, ki ga vsebuje zdravilo Daleron C, praktično ne more priti do prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, anilidi, oznaka ATC: N02BE51.

Mehanizem delovanja paracetamola še ni popolnoma pojasnjen. Analgetični učinek je verjetno posledica zaviranja encima ciklooksigenaze in sinteze prostaglandinov v osrednjem živčnem sistemu. Perifernih učinkov skorajda nima, zato deluje le blago antiflogistično in ima manj neželenih učinkov v prebavilih.

Njegovo antipiretično delovanje je posledica neposrednega delovanja na center za uravnavanje telesne temperature v hipotalamusu. Deluje tako, da prepreči delovanje endogenih pirogenov, verjetno z zaviranjem sinteze prostaglandinov. Paracetamol povečuje oddajanje toplote z vazodilatacijo perifernih žil, s pospeševanjem krvnega pretoka in znojenja.

Askorbinska kislina (vitamin C) sodeluje v številnih biokemičnih procesih v telesu. V fizioloških pogojih prehaja v dehidroaskorbinsko kislino in tako tvori pomemben redoksn sistem. Deluje kot kofaktor v številnih encimskih sistemih, ščiti celice pred poškodbami v oksidacijskih procesih (antioksidativno delovanje). Povečuje imunsko odpornost telesa in absorpcijo železa iz črevesja ter sodeluje pri tvorbi kolagena, pomembnega vezivnega tkiva v kosteh, hrustancu in koži. Zdrav človek potrebuje približno 60 mg vitamina C na dan, potrebe pa se povečajo med nosečnostjo, dojenjem,

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

rastjo in okrevanjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se paracetamol hitro in popolno absorbira iz prebavil. Največje serumske koncentracije nastopijo v 15 do 90 minutah, odvisno od farmacevtske oblike zdravila.

Porazdelitev

Biološka uporabnost je približno 80-odstotna. Hitro in dokaj enakomerno se razporedi po telesu. Volumen distribucije je od 0,8 do 1,36 l/kg telesne mase. Na beljakovine se ga veže malo (okrog 10 %), le pri prevelikem odmerjanju ne (20 do 50 % učinkovine).

Biotransformacija

Paracetamol se presnovi pretežno v jetrih, zelo malo tudi v črevesju in v ledvicah. Osnovna presnovna pot je tvorba konjugatov z glukuronsko in žveplovno kislino.

Pri običajnem odmerjanju so presnovki paracetamola predvsem v obliki sulfatov in glukuronidov, majhen del učinkovine pa se pretvori v N-acetil-p-benzokinonimin, ki je zelo reaktiven presnovek in deluje toksično na jetrne celice. Običajno se hitro veže na celično sestavino glutathion in se izloči skozi ledvice v obliki konjugatov. Pri zaužitju prevelikih odmerkov pride do tvorbe večjih količin N-acetil-p-benzokinonimina in ko se zaloge glutathiona porabijo, se presežni toksični presnovki kovalentno vežejo na vitalne celične sestavine in povzročijo akutno hepatično nekrozo.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja je med 1,5 ure in 3 urami (srednja razpolovna doba 2,3 ure).

Pri ostarelih je srednja razpolovna doba v plazmi enaka (2,17 ure), zato odmerka ni potrebno prilagajati. Pri kroničnih stabilnih jetrnih obolenjih lahko paracetamol v terapevtskih odmerkih dajemo varno. Pri bolnikih z jetrno odpovedjo nekateri avtorji priporočajo podaljšanje intervala med posameznimi odmerki.

Paracetamol se v zelo majhni količini (2 do 5 %) v nespremenjeni obliki izloča skozi ledvice, v glavnem pa s sečem v obliki glukuronidov (55 do 60 %) in sulfatov (30 do 35 %). Zelo majhna količina se izloči z žolčem. Približno 90 % paracetamola se izloči iz telesa v 24 urah.

Askorbinska kislina

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se askorbinska kislina hitro absorbira iz prebavil. Absorpcija je odvisna od odmerka in se s povečevanjem odmerka manjša.

Porazdelitev

Po absorpciji se askorbinska kislina porazdeli po vseh tkivih in celicah, prehaja skozi placento in se izloči v mleko. Askorbinska kislina se v fagocitih in limfocitih kopiči v do 100-krat večji količini kot v plazmi, kar kaže na fiziološko vlogo tega vitamina v celicah imunskega sistema. Na plazemske beljakovine se veže približno 25 % askorbinske kisline. Plazemske koncentracije askorbinske kisline rastejo do nivoja, ki je dosežen pri odmerku približno 90 mg do 150 mg na dan.

Biotransformacija in izločanje

V telesu se askorbinska kislina reverzibilno oksidira do dehidroaskorbinske kisline; delno se presnovi v oksalno kislino in askorbat-2-sulfat, ki se izločata s sečem. Presežek askorbinske kisline, ki ga telo ne potrebuje, se v nespremenjeni obliki izloči s sečem.

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Paracetamol

Po peroralnem dajanju paracetamola so vrednosti LD₅₀ med 295 in 1212 mg/kg telesne mase pri miših in več kot 4 g/kg telesne mase pri podganah. Pri psih so bile LD₅₀ vrednosti po peroralnem dajanju 2404 mg/kg telesne mase, letalni odmerek po intravenskem dajanju pa je znašal približno 826 mg/kg telesne mase. Dolgotrajno dajanje zelo velikih odmerkov paracetamola (1 do 7 g/kg telesne mase/dan) je pri laboratorijskih živalih povzročilo poškodbe jeter in ledvic. Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo. Mutagenega in kancerogenega učinka paracetamola niso ugotovili.

Predklinične učinke paracetamola so opazili samo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Askorbinska kislina

Raziskave o akutni toksičnosti so pokazale, da askorbinska kislina pri laboratorijskih živalih ni toksična. LD₅₀ po peroralnem dajanju so bile 11,9 g/kg telesne mase pri podganah in 3,4 g/kg telesne mase pri miših. Dolgotrajno dajanje askorbinske kisline ni povzročilo toksičnih učinkov pri podganah, morskih prašičkih in opicah. Tudi po dajanju zelo velikih odmerkov vitamina C niso ugotovili poapnitve mehkih tkiv ali tvorbe kamnov v ledvicah in sečnem mehurju.

Nekatere raziskave *in vitro* in *in vivo* niso pokazale mutagenega učinka askorbinske kisline. Po drugi strani pa je bilo ugotovljeno, da askorbinska kislina lahko povzroči poškodbe DNK (indukcijo izmenjave sestrskih kromatid v celicah kitajskega hrčka). Raziskave *in vivo* so pokazale, da askorbinska kislina poveča sintezo DNK v sečnem mehurju podgan brez morfoloških sprememb. Pri podganah, ki so jim dajali natrijev in kalijev karbonat in vitamin C, se je povečala sinteza DNK v sečnem mehurju, ugotovili so tudi hiperplazijo epitela ter spremembe v zgradbi resic in celic. Po podatkih NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) in OSHA (Occupational Safety and Health Agency) askorbinska kislina ni kancerogena.

Predklinične učinke askorbinske kisline so opazili samo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
povidon (E1201)
citronska kislina (E330)
saharoza
natrijev saharinat (E954)
natrijev ciklamat
aroma grenivke (vsebuje saharozo)
aroma limone
kartamusov koncentrat (maltodekstrin, kartamusov koncentrat, saharoza)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

1.3.1	Paracetamol/Ascorbic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečica (aluminijaska folija, PE folija): 10, 24 in 30 vrečic po 5 g zrnč za peroralno raztopino, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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/02/00441/001

H/02/00441/002

H/02/00441/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 5. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 11. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 9. 2025