

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEKADOL 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg paracetamola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, podolgovata, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani in napisom 500 na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Paracetamol je učinkovit analgetik in antipiretik.

Filmsko obložene tablete zdravila LEKADOL so namenjene za:

- lajšanje blagih do zmernih bolečin (glavobol, zobobol in bolečine med menstruacijo),
- lajšanje bolečin pri poškodbah ter po zdravniških in zobozdravniških posegih,
- lajšanje prehodnih bolečin v mišicah in sklepih pri prehladu in gripi,
- lajšanje revmatičnih bolečin (npr. pri osteoartrozi in bolečinah v križu, ki so nevnetnega izvora),
- znižanje zvišane telesne temperature, ki spremlja različne bakterijske in virusne okužbe.

Paracetamol ne draži želodčne sluznice, zato ga lahko jemljejo tudi bolniki z želodčnimi težavami ter z rano na želodcu in dvanajstniku.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek **za odrasle in otroke, stare več kot 12 let**, je 1 ali 2 filmsko obloženi tableti (500 mg do 1 g paracetamola). Med posameznimi odmerki mora biti najmanj 4 ure presledka. Največji dnevni odmerek je 8 filmsko obloženih tablet (4 g paracetamola).

Otroci, stari 6 do 12 let, lahko dobijo po potrebi ½ do 1 filmsko obloženo tableto. Med odmerki naj bo 4 do 6 ur presledka; na dan lahko vzamejo največ 4 filmsko obložene tablete.

Otroci mlajši od 6 let

Za otroke, ki so stari manj kot 6 let, je na voljo paracetamol v farmacevtskih oblikah, ki so namenjene tej starostni skupini.

Če se telesna temperatura po jemanju paracetamola pri odraslih in otrocih v 3 dneh ne zniža, se določi nadaljnji potek zdravljenja.

Odrasli lahko za lajšanje bolečin jemljejo zdravilo največ 7 dni, otroci pa največ 5 dni. Če se v tem času stanje ne izboljša ali pa se celo poslabša, se določi nadaljnji potek zdravljenja. Priporočenih odmerkov se ne sme preseči.

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter ali ledvic in pri bolnikih z Gilbertovim sindromom je potrebno dajati zdravilo v manjših odmerkih ali pa v daljših presledkih. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek < 10 ml/min (0,17 ml/s)) mora biti med odmerki najmanj 8 ur presledka.

Hemodializa zmanjša koncentracijo paracetamola v krvi, zato je po dializi potrebno dati dodaten odmerek paracetamola.

Starejšim bolnikom kljub podaljšani razpolovni dobi paracetamola odmerkov ni treba prilagajati.

Način uporabe

Bolniki naj tableto pogoltnejo z zadostno količino tekočine (kozarec vode, čaja ali sadnega soka).

Hrana lahko zmanjša absorpcijo zdravila. Priporočljivo je, da bolnik za hitrejši učinek zaužije tableto vsaj 1 uro pred jedjo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila LEKADOL ne smejo jemati bolniki:

- ki so preobčutljivi na paracetamol ali katero koli pomožno snov zdravila, navedeno v poglavju 6.1.
- s hujšo jetrno insuficienco (Child-Pugh ≥ 9).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna:

- pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh < 9); pri daljšem jemanju zdravila je treba preverjati izvide jetrnih testov.
- pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, če dalj časa jemljejo večje odmerke paracetamola (glejte poglavje 4.2).
- pri alkoholikih in ljudeh, ki vsak dan zaužijejo večje količine alkohola; sočasno pitje alkoholnih pijač in jemanje paracetamola lahko zveča nevarnost hepatotoksičnosti in krvavitev v želodcu, zato je treba bolnika opozoriti, da dokler jemlje paracetamol, ne sme piti alkoholnih pijač.
- Zdravilo je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza v krvi; v posameznih primerih se je pojavila hemoliza.
- V strokovni literaturi so opisani posamezni primeri spremenjene presnove paracetamola pri nekaterih bolnikih z Gilbertovim sindromom. Ta skupina bolnikov bi bila lahko pri prevelikem odmerjanju paracetamola bolj občutljiva za poškodbe jeter, vendar do zdaj ni poročil o tovrstnih neželenih učinkih.

Pri bolnikih, ki že dobivajo največji dnevni odmerek paracetamola, je treba preveriti, da dodatno ne jemljejo drugih kombiniranih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, in tako preprečiti njegovo preveliko odmerjanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- **Zdravila, ki inducirajo jetrne encime (npr. antiepileptiki: fenitoin, fenobarbital in karbamazepin)**, lahko ob sočasnem jemanju terapevtskih odmerkov paracetamola povzročijo okvare jeter zaradi njegove zvečane pretvorbe v hepatotoksične presnovke.
- Med sočasnim jemanjem paracetamola in **antikoagulantov** se lahko njihov učinek zveča. Ker pa ni varnejše alternative, lahko paracetamol občasno uporabljajo tudi bolniki, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi. Pri bolnikih, ki dalj časa (več kot en teden) sočasno jemljejo paracetamol (več kot 2 g na dan) in zdravila proti strjevanju krvi (varfarin ter drugi kumarinski in indandionski derivati), je treba spremljati vrednosti protrombinskega časa.
- Nevarnost hepatotoksičnosti se zveča tudi med sočasno uporabo paracetamola in **izoniazida**. Bolniki morajo v tem primeru omejiti uporabo paracetamola.
- **Rifampicin** lahko zveča hepatotoksičnost paracetamola.
- Paracetamol podaljša razpolovno dobo **kloramfenikola** in s tem zveča njegovo toksičnost.
- Dolgotrajno jemanje paracetamola in **acetilsalicilne kisline ter drugih analgetikov in antipiretikov** zaradi zvečanega tveganja za nastanek nefropatije in ledvične papilne nekroze ni priporočljivo.
- **Salicilamid** podaljša razpolovno dobo izločanja paracetamola.
- Med sočasnim jemanjem paracetamola in **nefrotoksičnih zdravil** se poveča tudi nevarnost nastanka akutne tubulne nekroze.
- Sočasno jemanje paracetamola in **zidovudina** lahko povzroči granulocitopenijo, zato se ju sme sočasno jemati le po nasvetu zdravnika.
- Pri sočasnem jemanju paracetamola in **holestiramina** se zmanjša absorpcija paracetamola (bolnik naj vzame paracetamol 1 uro pred ali 3 ure po zaužitju holestiramina).
- **Metoklopramid** in **domperidon** zvečata absorpcijo paracetamola.
- Med hkratnim jemanjem antiholinergikov (npr. **propantelina**) ali **medicinskega oglja** se absorpcija paracetamola v prebavilih upočasni.
- **Probenecid** zavira vezavo paracetamola z glukuronsko kislino in s tem zmanjša očistek paracetamola za faktor 2. Pri sočasni uporabi paracetamola in probenecida je treba znižati odmerek paracetamola.
- Pri **alkoholiki** in ljudeh, ki uživajo **večje količine alkohola**, hkratno jemanje paracetamola zveča nevarnost nastanka jetrnih okvar in nevarnost za krvavitve v želodcu.

Laboratorijske preiskave

Paracetamol lahko vpliva na nekatere izvide laboratorijskih preiskav. Pri nekaterih metodah merjenja so lahko izvidi 5-hidroksiindolocetne kisline v seču lažno pozitivni, pri metodah merjenja sečne kisline preko fosfovolframove kisline pa so lahko lažno zvišane koncentracije sečne kisline.

Pri elektrokemijskih metodah določanja glukoze v krvi so lahko zvišane ravni glukoze lažno pozitivne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Paracetamol prehaja skozi posteljico. Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak pri otroku, niti na toksičnost za plod/zarodek. Paracetamol se, če je to klinično potrebno, lahko uporablja med nosečnostjo, kljub temu pa naj nosečnice jemljejo zdravilo v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo. Varnost uporabe paracetamola sočasno z drugimi zdravili med nosečnostjo ni dokazana.

Dojenje

Na splošno velja, da se zdravilo Lekadol ne uporablja med dojenjem, razen če tako svetuje zdravnik. Paracetamol se izloča v materino mleko. Količina paracetamola, ki se izloči v materino mleko, je premajhna, da bi škodovala dojenemu otroku. Kljub temu se zdravilo daje le, če je to nujno potrebno in le v terapevtskih odmerkih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja:

zelo pogosti: $\geq 1/10$
pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki: $< 1/10.000$, vključno z neznanom pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: hemolitična anemija.

Zelo redki: v literaturi so opisani posamezni primeri agranulocitoze, levkopenije, trombocitopenije in pancitopenije.

Bolezni imunskega sistema

Redki: alergijske reakcije (pruritus, kožni izpuščaji, eritem ali koprivnica, astmatični napad), zaradi katerih je treba zdravljenje ustaviti, in znaki anafilaktične reakcije.

Zelo redki: bolj obširne preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja, znojenje, navzea, padec krvnega tlaka, ki se stopnjuje do šoka), pri predisponiranih bolnikih bronhospazem (analgetična astma).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: zlatenica in povečana aktivnost jetrnih transaminaz.

Zelo redki: toksična jetrna okvara je povezana s prevelikimi odmerki in/ali z dolgotrajnim jemanjem paracetamola.

Bolezni sečil

Zelo redki: toksična analgetična nefropatija je povezana z dolgotrajnim jemanjem prevelikih odmerkov paracetamola.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: zelo redko so poročali o primerih resnih kožnih reakcij.

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

Znaki prevelikega odmerjanja

Pri jemanju paracetamola obstaja tveganje za zastrupitev, predvsem pri starejših ljudeh, dojenčkih, pri bolnikih z boleznimi jeter, kronično podhranjenih bolnikih in pri kroničnem alkoholizmu ter pri sočasnem jemanju zdravil, ki inducirajo jetrne encime. V teh primerih preveliko odmerjanje paracetamola lahko vodi v smrt.

Toksičnost paracetamola se lahko pojavi, če bolnik zaužije prevelik odmerek paracetamola naenkrat ali v ponavljajočih se odmerkih (6 do 10 g na dan, 1 do 2 dni).

Pri prevelikem odmerjanju paracetamola nastanejo velike količine njegovega presnovka N-acetil-p-benzokinonimina, ki se veže na glutation in tako izčrpa njegove zaloge. Presnovek se zato veže na sulfhidrilne skupine celičnih elementov in poškoduje jetrne celice.

Presnovna acidoza in encefalopatija, ki se utegneta pojaviti, lahko povzročita komo in smrt.

Preveliki odmerki zdravila lahko povzročijo v prvih 12 do 24 urah navzeo, bledico, bruhanje, znojenje ali zaspanost. V 12 do 48 urah po zaužitju prevelikih odmerkov paracetamola so zvišane koncentracije jetrnih transaminaz (AST, ALT), laktat-dehidrogenaze in bilirubina, zveča se tudi protrombinski čas.

Dva dneva po prevelikem odmerjanju so lahko bolečine v trebuhu prvi znak jetrne okvare. Tretji dan po prevelikem odmerjanju pa se lahko pojavijo znaki: izguba apetita, vedno večja zmedenost, napredujoča zlatenica in krvavitev iz prebavil.

Jetrna nekroza, ki je odvisna od velikosti odmerka, je najresnejši toksični učinek, ki je povezan s prevelikim odmerjanjem paracetamola, in se lahko konča s smrtjo.

Klinični simptomi hepatotoksičnosti so običajno vidni po dveh dneh, najbolj pa so izraženi po treh do štirih dneh.

Posledica prevelikega odmerjanja paracetamola, tudi če ni hude hepatotoksičnosti, je lahko tudi akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo.

V primeru prevelikega odmerjanja paracetamola so opazili tudi srčnomišične nepravilnosti in pankreatitis.

Za preprečitev prevelikega odmerjanja paracetamola je pomembno tudi preveriti, katera zdravila bolnik še uživa in ali katero od njih vsebuje tudi paracetamol.

Nujni ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Prvi ukrep je takojšen prevoz v bolnišnico. Obravnava bolnika, ki je zaužil preveliko količino zdravila, je odvisna od ocene tveganja za hepatotoksičnost. Če je bolnik zaužil zdravilo pred kratkim, je treba izzvati bruhanje, mu izprati želodec (v prvi uri po zaužitju) in dati aktivno oglje, saj se tako zmanjša absorpcija iz prebavil.

Zdravljenje zastrupitve s paracetamolom je simptomatsko: nadzorovati je treba bolnikovo dihanje ter mu dajati tekočino in elektrolite.

Glavna kriterija pri izboru zdravljenja sta podatek o potencialno toksičnem odmerku, ki ga je bolnik zaužil, in stopnja toksičnosti. Za oceno hepatotoksičnosti je treba štiri ure po zaužitju zdravila začeti meriti koncentracije paracetamola v serumu. Orientacijsko stopnjo toksičnosti pri akutnem zaužitju prevelikih odmerkov paracetamola določimo iz Rumack-Matthew nomograma odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja. V primeru zastrupitve zaradi kroničnega prekomernega uživanja paracetamola nomogram ni uporaben pri določanju prognoze.

Antidot

Antidota sta acetilcistein ali metionin.

Acetilcistein se uporablja peroralno ali intravensko (infuzija). Zdravljenje je učinkovito, če ga začnemo v prvih osmih urah po zaužitju paracetamola. Začetni intravenski odmerek acetilcisteina v prvih osmih urah je 150 mg na kilogram telesne mase (20-odstotna raztopina v 200 ml 5-odstotne glukoze). Infundiranje traja 15 minut. Sledi intravenska

infuzija: v štirih urah dobi bolnik 50 mg acetilcisteina na kilogram telesne mase (v 500 ml 5-odstotne glukoze) in nato v 10 urah še 100 mg na kilogram telesne mase (v 1000 ml 5-odstotne glukoze). Po 12 urah se lahko preide na peroralno dajanje acetilcisteina. Acetilcistein lahko v določeni meri pri daljši uporabi zagotavlja zaščito do 48 ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki; anilidi
Oznaka ATC: N02BE01

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol) je učinkovit analgetik in antipiretik. Njegova analgetična in antipiretična učinkovitost je tolikšna kot pri acetilsalicilni kislini. Pomembno je predvsem, da ne draži želodčne sluznice.

Paracetamol je za bolnike, ki dobivajo antikoagulantna zdravila ali imajo razjedo v anamnezi, bolj varen kot acetilsalicilna kislina.

V nasprotju z drugimi zdravili iz skupine analgetikov je protivnetno delovanje paracetamola šibko in klinično nepomembno.

Paracetamol deluje antipiretično tako, da zavira nastajanje prostaglandinov v hipotalamusu. Mehanizem osrednjega analgetičnega delovanja je kompleksen: temelji na zaviranju nastajanja prostaglandinov in interakciji serotoninskega in opioidnega sistema.

Klinične raziskave pri otrocih so pokazale, da je paracetamol v terapevtskem odmerku učinkovito in varno zdravilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 30 do 60 minutah po zaužitju. Biološka razpoložljivost paracetamola je 88 ± 15 %. Razpolovni čas v plazmi po terapevtskih odmerkih paracetamola je $2 \pm 0,4$ ure.

Učinkovite terapevtske plazemske koncentracije za protibolečinsko in antipiretično delovanje so 10–20 mikrogramov/ml, toksične koncentracije pa so višje od 300 mikrogramov/ml.

Porazdelitev

Paracetamol se po telesu porazdeli hitro in enakomerno. Njegov porazdelitveni volumen v tkivih je 1 l/kg. Paracetamol prehaja skozi placento in krvno-možgansko pregrado; največjo koncentracijo doseže v 2 do 3 urah po zaužitju. V materino mleko se izloči 0,1 do 1,85 % odmerka, ki ga je zaužila bolnica.

Pri peroralni uporabi 500-miligramskega odmerka paracetamola je njegova biološka uporabnost 70-odstotna, po uporabi 1 do 2 g pa 90-odstotna.

Na plazemske beljakovine se pri normalnih koncentracijah veže 10 do 30 % paracetamola, po prevelikem odmerjanju pa do 50 %.

Biotransformacija

Paracetamol se v organizmu presnovi po dveh poteh. Večina se presnovi v jetrih in konjugira z glukuronsko kislino (60 %), sulfatom (35 %) in cisteinom (3 %). Manjše količine paracetamola pa presnavlja encim citokromoksidaza P450. Pri tem nastane aktivni presnovek N-acetil benzokinonimin, ki se veže z glutationom in se izloči kot merkapturna kislina ali pa se veže na cistein. Če so tudi te zaloge izčrpane, se aktivni presnovek veže na sulfhidrilno skupino v jetrnih celicah in povzroči njihovo okvaro. Pri bolnikih, ki jemljejo odmerke, večje kot 150 mg/kg telesne mase, in že imajo jetrno okvaro, se paracetamol presnavlja prek citokromoksidaze.

Zaradi intenzivne presnove je razpolovna doba paracetamola kratka, približno 2 uri.

Izločanje

V 24 urah se s sečem v obliki presnovkov izloči 85 % paracetamola in samo 1 % v nespremenjeni obliki. Tako se 60 do 80 % odmerka izloči v obliki konjugata z glukuronsko kislino ali s sulfatom (20 do 30 %), manj kot 3 % se izloči konjugiranega s cisteinom, 1 % pa se ga izloči v nespremenjeni obliki.

Plazemski očistek pri zdravih odraslih, ki so normalno teški, je $5,0 \pm 1,4 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, ($0,083 \pm 0,023 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) zmanjša se pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, poveča pa pri debelosti, nosečnicah in bolnikih s hipertiroidizmom.

Z žolčem se izloči zelo malo paracetamola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

V študiji akutne toksičnosti, kjer so podganam dajali odmerke do 7 g/kg telesne mase, je bila LD₅₀ za podgane po peroralnem dajanju med 3,0 in 4,5 g/kg. Preživele živali so opazovali 1 mesec. Prvi dan po aplikaciji so ugotovili apatijo, slab odziv na dražljaje, iztegnjenost repa, tremor, bledico in pogin zaradi prenehanja dihanja. Pri podganah, ki so preživele 7 dni, je bila ugotovljena jetrna nekroza, degenerativne spremembe na tubulih ledvic, arteriolah in pankreasu. Po 30 dneh po zastrupitvi s paracetamolom so se pri preživelih podganah telesna masa in biokemični parametri povrnili v normalne meje.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V 12 tedenski študiji na živalih, ki so prejemale odmerke 309, 618 ali 1237 mg/kg/dan, so proučevali subakutno toksičnost paracetamola. Pri odmerkih paracetamola 309 in 618 mg/kg/dan je bilo ugotovljeno nesignifikantno zmanjšanje telesne mase. Vrednost bilirubina in transaminaz se je rahlo povečala pri živalih, ki so prejemale najvišje odmerke paracetamola, medtem ko se je raven beljakovin in telesna masa znižala.

Genotoksičnost, kancerogenost in toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti (*in vitro* ter *in vivo* študije), kancerogenega potenciala in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

natrijev karboksimetilni škrob (vrsta A),
mikrokristalna celuloza (E460),
predgelirani škrob,
stearinska kislina,
magnezijev stearat (E572).

Obloga:

hipromeloza (E464),
hidroksipropilceluloza (E463),
titanov dioksid (E171),
aroma limone,
smukec (E553b).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

- pretisni omot iz trde PVC in Alu folije
- škatla s 6, 18 ali 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu (1 x 6, 3 x 6, 5 x 6)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00885/003-005

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 10. 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06. 12. 2018