

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Daleron 120 mg/5 ml oralna suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml oralne suspenzije (1 oralna štrcaljka) sadrži 120 mg paracetamola. 1 ml oralne suspenzije sadrži 24 mg paracetamola.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

5 ml oralne suspenzije (1 oralna štrcaljka) sadrži 1000 mg sorbitola (E420), 3650 mg maltitola (E965) i 10 mg natrijevog benzoata (E211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Suspenzija je svijetložute do žute boje, homogena, arome ananasa.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Daleron suspenzija je primjerena:

- za snižavanje povišene tjelesne temperature
- za ublažavanje blage do umjerene akutne boli (glavobolja, zubobolja).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Pedijatrijska populacija*

##### **Dojenčad u dobi od 2 do 3 mjeseca**

Ako se nakon cijepljenja razvije povišena tjelesna temperatura, djetetu se može dati jedna doza Daleron suspenzije od 2,5 ml (60 mg). Ako je potrebno, nakon 4 do 6 sati može se dati druga doza od 2,5 ml. Ako je povišena tjelesna temperatura prisutna i nakon druge doze, neophodno je zatražiti savjet liječnika.

##### **Djeca starija od 3 mjeseca**

Preporučena pojedinačna doza je 10 mg – 15 mg paracetamola na kilogram tjelesne mase. Pojedinačne se doze smiju davati u razmacima od najmanje 4 do 6 sati, ako je potrebno. Ne preporučuje se više od 4 doze na dan.

Lijek se ne smije davati djetetu dulje od 3 dana bez savjetovanja s liječnikom.

Dob djeteta	Pojedinačna doza	Dozvoljen broj pojedinačnih doza u 24 sata
3 – 6 mjeseci	2,5 ml	4
6 – 24 mjeseca	5 ml	4
2 – 4 godine	7,5 ml	4
4 – 8 godina	10 ml	4
8 – 10 godina	15 ml	4
10 – 12 godina	20 ml	4
12 – 15 godina	20 ml – 30 ml	4
16 godina i stariji	20 ml – 40 ml	4

### **Odrasli**

Preporučena doza u odraslih je 20 – 40 ml svakih 4 – 6 sati do najviše 4 puta na dan (najveća dnevna doza 4 g).

Trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom je ograničeno na 3 dana.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Lijek treba koristiti s oprezom u bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4.). U tih bolesnika, potrebno je smanjiti dozu ili povećati vremenski razmak između dvije primjene lijeka.

Lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Lijek treba koristiti s oprezom u bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4.). U tih bolesnika, potrebno je smanjiti dozu ili povećati vremenski razmak između dvije primjene lijeka.

Lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### Način primjene

Za precizno doziranje lijeka priložena je štrcaljka za oralno davanje. Jedna puna štrcaljka (5 ml) sadrži 120 mg paracetamola. Štrcaljkom se odmjeri potrebna količina lijeka i polako se istisne djetetu u usta. Lijek se iz štrcaljke može istisnuti i na žličicu i dati ga djetetu na žličici.

Prije primjene bočicu treba dobro protresti.

Nakon primjene štrcaljku treba isprati vodom.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teži poremećaji funkcije bubrega ili jetre.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Djeci s blago do umjereno smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, Daleron suspenzija smije se davati samo pod nadzorom liječnika.

Predoziranje paracetamolom može dovesti do zatajivanja jetre koje može rezultirati transplantacijom jetre ili smrću. Potrebno je što prije dati terapiju antidotom (vidjeti dio 4.9.).

Podležeća bolest jetre može povećati rizik za oštećenje jetre povezano s paracetamolom. Bolesnici

kojima je dijagnosticirana insuficijencija jetre ili bubrega trebaju potražiti pomoć liječnika prije uzimanja paracetamola, a koristi i rizike potrebno je pažljivo razmotriti.

Zabilježeni su slučajevi oštećene funkcije jetre/zatajivanja jetre s maksimalnim terapijskim dozama paracetamola u bolesnika s deficijencijom glutaciona, poput bolesnika koji su teško neuhranjeni, imaju anoreksiju, nizak ITM, kronično zlorabe alkohol ili imaju sepsu. U ovih se bolesnika ne preporučuje kontinuirana primjena ni maksimalne doze zbog rizika za toksične jetrene reakcije te je potrebno primjenjivati najnižu učinkovitu dozu paracetamola.

U bolesnika s deficijencijom glutaciona primjena paracetamola može povećati rizik za pojavu metaboličke acidoze.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Kod dugotrajne primjene bilo koje vrste analgetika protiv glavobolje, one mogu postati gore i učestalije (glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijeka). U slučaju pojave tog stanja ili sumnje na njega, potrebno je prekinuti liječenje glavobolje u dogovoru s liječnikom. Na glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova treba posumnjati u bolesnika s učestalim ili svakodnevnim napadajima glavobolja unatoč redovitom uzimanju analgetika (ili zbog njega).

Djeci mlađoj od 2 godine Daleron suspenzija smije se davati samo prema savjetu liječnika.

Ne smije se davati istodobno s bilo kojim drugim lijekom koji sadrži paracetamol.

Preporučene doze ne smiju se prekoračiti.

Lijek se ne smije davati djetetu dulje od 3 dana bez savjetovanja s liječnikom. Ako su simptomi i dalje prisutni, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Lijek je primjeren za dijabetičare, budući da ne sadržava šećer.

Zbog sadržaja poliola (sorbitol, maltitol) velike doze lijeka mogu prouzročiti probavne smetnje (proljevi).

#### Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420).

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Sorbitol može uzrokovati nelagodu u probavnom sustavu i blagi laksativni učinak.

#### Maltitol

Ovaj lijek sadrži maltitol (E965).

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Maltitol može imati blagi laksativni učinak. Kalorijska vrijednost maltitola je 2,3 kcal/g.

#### Natrijev benzoat (E211)

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrijevog benzoata u 5 ml oralne suspenzije (1 oralna štrcaljka). Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

- Dugotrajnom i redovitom primjenom paracetamol pojačava djelovanje varfarina i povećava opasnost od krvarenja.
- Pri istodobnom liječenju paracetamolom i kolestiraminom smanjuje se apsorpcija paracetamola (smanjen učinak paracetamola).
- Metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola.
- Istodobno uzimanje paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava rizik za oštećenja bubrega.
- Pri istodobnom liječenju paracetamolom i kloramfenikolom, poluvrijeme eliminacije kloramfenikola se može produljiti (do pet puta).
- Vjerojatnost pojave toksičnih učinaka može se povećati pri istodobnoj primjeni lijekova koji uzrokuju indukciju jetrenih enzima, kao što su antiepileptici (barbiturati), triciklični antidepressivi, rifampicin i gospina trava.
- Istodobno uzimanje paracetamola i etanola može povećati hepatotoksičnost paracetamola.
- Kontinuirana primjena paracetamola mogla bi reducirati metabolizam zidovudina (povećani rizik od neutropenije).
- Probenecid smanjuje klirens paracetamola za gotovo 50%. Stoga se tijekom istodobnog liječenja doza paracetamola može prepoloviti.
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Pedijatrijski oblik, Daleron suspenzija, sadrži paracetamol u dozama koje su primjerene za djecu.

##### Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

##### Dojenje

Tijekom dojenja smiju se primjenjivati terapijske doze ovog lijeka. Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali kod preporučenih doza to nisu klinički značajne količine. Prema raspoloživim objavljenim podacima, dojenje nije kontraindicirano.

##### Plodnost

Učinak paracetamola na plodnost u ljudi nije posebno istražen. Neklinička ispitivanja paracetamola ne ukazuju na njegov štetan učinak na plodnost tijekom primjene u terapijskim dozama.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Daleron oralna suspenzija ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	kožne reakcije preosjetljivosti (osip, koprivnjača, svrbež)	angioedem, anafilaksa, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam (analgetička astma) u bolesnika osjetljivih na aspirin i nesteroidne protuupalne lijekove
Poremećaji živčanog sustava	umor	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev
Poremećaji jetre i žuči		žutica, pankreatitis i povećana aktivnost jetrenih enzima, disfunkcija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		zabilježeni su slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Postoji opasnost otrovanja, osobito u starijih bolesnika, male djece, bolesnika s bolešću jetre, u slučajevima kroničnog alkoholizma, u kronično neuhranjenih bolesnika, u bolesnika s deplecijom glutaciona kao kod sepse i bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima (vidjeti dio 4.5.).

Predoziranje uslijed primjene jednokratne doze  $> 7,5$  g paracetamola u odraslih ili primjene jednokratne doze  $> 150$  mg paracetamola/kg tjelesne težine u djece može uzrokovati zatajivanje jetre, koje može zahtijevati presađivanje jetre ili dovesti do smrti. Slično tome, predoziranje paracetamolom može uzrokovati ireverzibilno zatajivanje jetre zbog visokih razina ukupne doze tijekom određenog vremenskog razdoblja. Zabilježen je akutni pankreatitis, obično praćen jetrenom disfunkcijom i toksičnošću.

#### Simptomi

Iskustvo s predoziranjem pokazuje da se klinički znakovi oštećenja funkcije jetre obično javljaju 12-36 sati nakon ingestije te dosežu maksimum nakon 3-4 dana.

Simptomi predoziranja paracetamolom su mučnina, povraćanje, anoreksija, bljedilo i bolovi u abdomenu, a obično se javljaju u roku od 24 sata od ingestije. Bol u abdomenu može biti prvi simptom oštećenja jetre. Oštećenje funkcije jetre u pravilu doseže maksimum 72 do 96 sati nakon ingestije, ali može se nastaviti ako se ne započne odgovarajuće liječenje (vidjeti ispod). Moguć je abnormalan metabolizam glukoze i metabolička acidoza. Može se razviti akutno zatajivanje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, čak i ako nije prisutno teško oštećenje jetrene funkcije. Zabilježena je srčana aritmija.

### Liječenje:

- hitna hospitalizacija;
- prije liječenja predoziranja potrebno je odmah uzeti uzorak krvi kako bi se izmjerila koncentracija paracetamola u plazmi;
- brzo uklanjanje progutanog lijeka ispiranjem želuca, a nakon toga primjena aktivnog ugljena (adsorbens) i natrijeva sulfata (laksativ);
- liječenje uključuje primjenu antidota N-acetilcisteina (NAC), intravenski ili oralno, po mogućnosti prije nego je proteklo 10 sati od ingestije. NAC može pružiti određeni protektivni učinak čak i nakon 10 sati, ali u tim slučajevima primjenjuje se produljeno liječenje;
- simptomatsko liječenje.

Kod težeg otrovanja potrebno je pratiti disanje i cirkulaciju. U slučaju napadaja može se primijeniti diazepam.

U svim slučajevima pretpostavljenog ili prepoznatog predoziranja paracetamolom važno je pratiti parametre jetre, parametre koagulacije, parametre bubrega, elektrolite, hematologiju, acido-bazni status i elektrokardiogram (EKG). Ova je ispitivanja potrebno ponavljati u skladu s važećim smjernicama, odnosno u skladu s bolesnikovim anamnestičkim podacima i kliničkom statusu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BE01.

#### Mehanizam djelovanja

Paracetamol koči sintezu prostaglandina u središnjem živčanom sustavu. Budući da gotovo nema perifernih učinaka, djeluje samo blago antiflogistički i izaziva manje nuspojave u gastrointestinalnom traktu.

Antipiretsko djelovanje paracetamola je posljedica direktnog djelovanja na središte koje regulira tjelesnu temperaturu u hipotalamusu. Djeluje tako da sprječava djelovanje endogenih pirogena, vjerojatno inhibicijom sinteze prostaglandina.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Paracetamol se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Najveće koncentracije u krvi postižu se za 30 do 120 minuta, ovisno o farmaceutskom obliku lijeka.

Do analgetskog učinka dolazi nakon 30 minuta do 2 sata i traje 3 do 4 sata. Antipiretski učinak nastaje nakon 2 do 3 sata i traje 6 sati.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme kreće se između 1,5 i 3 sata (srednje poluvrijeme 2,3 sata).

#### Distribucija

Bioraspoloživost je približno 80%. Brzo se i relativno jednakomjerno raspoređuje u tijelu. Volumen distribucije je 0,8 do 1,36 l/kg. Na bjelančevine se veže malo (manje od 20%), osim pri predoziranju (20 do 50% djelatne tvari).

#### Biotransformacija

Paracetamol se metabolizira pretežno u jetri, vrlo malo u crijevima i bubrezima. Osnovni metabolički put je stvaranje konjugata s glukuronskom i sumpornom kiselinom.

Pri uobičajenom doziranju paracetamol se metabolizira u sulfate i glukuronide, a mali dio djelatne tvari pretvara se u N-acetil-p-benzokinonimin, vrlo reaktivan metabolit koji je toksičan za jetrene stanice. Obično se brzo veže na stanični sastojak glutation i izlučuje se putem bubrega u obliku konjugata. Nakon uzimanja previsokih doza stvaraju se veće količine benzokinonimina. Nakon što se

potroše zalihe glutationa, suvišni se toksični metaboliti kovalentno vežu na vitalne stanične sastojke i uzrokuju akutnu jetrenu nekrozu.

U starijih je osoba srednje poluvrijeme eliminacije u plazmi jednako (2,17 sati), te stoga nije potrebno prilagođavati doze. Pri stabilnim, kroničnim jetrenim bolestima davanje paracetamola u terapijskim dozama je sigurno. Neki autori preporučuju produljenje intervala između pojedinih doza u bolesnika s jetrenim zatajenjem.

#### Eliminacija

Vrlo mala količina paracetamola (2–5%) u nepromijenjenom obliku izlučuje se putem bubrega, a uglavnom se izlučuje urinom u obliku glukuronida (55–60%) i sulfata (30–35%). Vrlo se mala količina izlučuje putem žuči. Približno se 90% paracetamola izlučuje iz tijela u 24 sata.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Peroralne letalne doze paracetamola ( $LD_{50}$ ) za miševe kreću se između 295 mg/kg i 1212 mg/kg i više od 4 g/kg za štakore. Približna intravenska  $LD_{50}$  paracetamola za pse bila je 826 mg/kg, a oralna  $LD_{50}$  2404 mg/kg. Produljeno davanje iznimno velikih doza paracetamola (1–7 g/kg) u laboratorijskih životinja je uzrokovalo oštećenja jetre i bubrega.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna. Kod primjene paracetamola nisu opaženi mutageni ni karcinogeni učinci.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

sorbitol, tekući, nekristalizirajući(E420)

glicerol (E422)

ksantanska guma (E415)

natrijev benzoat (E211)

maltitol, tekući (E965)

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij (E466)

aroma ananasa

citratna kiselina (E330)

riboflavin

voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja lijeka: 3 mjeseca

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s bočicom od 100 ml oralne suspenzije i oralnom štrcaljkom.

Jantarno žuta staklena bočica zatvorena PE poklopcem s PE folijom za brtvljenje.  
Oralna štrcaljka s PE trupom, PE poklopcem i PS klipom.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-170487520

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Datum prvog odobrenja: 12.2.2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09.10.2013./ 15.11.2021.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. studenoga 2023.