

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Daleron 500 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 500 mg paracetamola.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 14 mg formaldehid kazeina, što odgovara 0,007-0,056 mg formaldehida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele, okrugle, blago bikonveksne s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Daleron tablete su primjerene:

- za olakšavanje blage do umjerene boli (glavobolja, zubobolja, bolovi kod menstruacije, mišićni i reumatski bolovi),
- za snižavanje povišene tjelesne temperature.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih i djece starije od 6 godina (tjelesne težine > 20 kg).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Odrasli uzimaju 1 do 2 tablete najviše do 4 puta na dan. Razmak između pojedinačnih doza mora biti barem 4 sata. Najveća dnevna doza paracetamola je 4 g (8 tableta).

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza je 10 mg – 15 mg paracetamola/kg tjelesne težine do 4 puta na dan. Razmak između doza mora biti 4 do 6 sati.

Tjelesna težina	Dob	Pojedinačna doza	Učestalost doziranja/dan	Najveća dnevna doza
20 – 25 kg	6 – 8 godina	250 mg (1/2 tablete)	4 puta	do 1000 mg (2 tablete)
26 – 29 kg	8 – 10 godina	250 mg (1/2 tablete)	4 puta	do 1500 mg (3 tablete)
30 – 40 kg	10 – 12 godina	500 mg (1 tableta)	4 puta	do 2000 mg (4 tablete)
41 – 49 kg	12 – 15 godina	500 mg do 750 mg (1 do 1 1/2 tableta)	4 puta	do 3000 mg (6 tableta)
50 kg i više	16 godina i stariji	500 mg – 1000 mg (1 do 2 tablete)	4 puta	do 4000 mg (8 tableta)

Djeca mlađa od 6 godina ne smiju uzimati ovaj lijek. Za tu skupinu postoje prikladniji farmaceutski oblici paracetamola.

#### Trajanje liječenja

Dopušteno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom ako se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju je 3 dana.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

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

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

#### *Starije osobe*

U starijih osoba nije potrebno prilagođavanje doze.

#### Način primjene

Lijek se uzima kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teži poremećaji u radu bubrega i jetre,
- virusni hepatitis,
- prirođeno pomanjkanje enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze u crvenim krvnim stanicama.

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

Daleron tablete se ne smiju uzimati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol.

Bolesnici s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre smiju uzimati Daleron samo pod liječničkim nadzorom.

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.).

Podležuća 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 oštećenja jetre/zatajenja jetre pri najvećim terapijskim dozama paracetamola u bolesnika s nedostatkom glutaciona, kao što su bolesnici koji su teško pothranjeni, imaju anoreksiju, nizak BMI, kronično konzumiraju alkohol ili imaju sepsu. U tih se bolesnika ne preporučuje kontinuirana primjena i najveće doze zbog rizika od toksičnih reakcija jetre, a paracetamol se mora primijeniti u najnižoj učinkovitoj dozi.

U bolesnika s nedostatkom glutaciona primjena paracetamola može povećati rizik od 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).

Oprez je potreban u oslabljenih i iscrpljenih bolesnika te alkoholičara.

Preporučene doze ne smiju se prekoračiti.

Dopušteno trajanje liječenja bez liječničkog savjeta je 3 dana.

Daleron tablete sadrže formaldehid, koji može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

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

- Uz dugotrajnu i redovitu primjenu 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 povećaju apsorpciju paracetamola.
- Istodobna primjena paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava oštećenje bubrega.
- Pri istodobnom se liječenju paracetamolom i kloramfenikolom poluvrijeme kloramfenikola može produljiti (do pet puta).
- Vjerojatnost pojave toksičnih učinaka može se povećati uz istodobnu primjenu lijekova koji uzrokuju indukciju jetrenih enzima, kao što su antiepileptici (barbiturati), triciklički antidepressivi, rifampicin i gospina trava.
- Salicilamid produljuje vrijeme izlučivanja paracetamola, što dovodi do nakupljanja djelatne tvari i time do povećane tvorbe toksičnih metabolita.
- 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**

##### 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**

Nije poznato da bi lijek utjecao na psihofizičku 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, anafilaksija, 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 nuspojave: 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 sepsa i bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima (vidjeti dio 4.5.).

Predoziranje uslijed primjene jednokratne doze  $> 7,5$  g paracetamola unutar razdoblja  $\leq 8$  sati ili ponavljane primjene u dozi  $> 140$  mg/kg unutar 24 sata u odraslih ili primjene jednokratne doze  $> 150$  mg/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. Perifernih učinaka skoro nema, zato djeluje samo blago antiflogistički i izaziva manje nuspojava na gastrointestinalnom traktu. Antipiretsko djelovanje paracetamola posljedica je neposrednoga djelovanja na središte koje regulira tjelesnu temperaturu u hipotalamusu. Djeluje tako da sprječava djelovanje endogenih pirogena, vjerojatno inhibicijom sinteze prostaglandina.

Daleron tablete sadrže paracetamol koji snižava povišenu tjelesnu temperaturu i ublažava bol.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, paracetamol se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Vršne koncentracije u krvi postiže u 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.

### Distribucija

Bioraspoloživost je oko 80%. Brzo se i relativno jednakomjerno raspodjeljuje po tijelu. Volumen distribucije je 0,8 do 1,36 l/kg. Malo se veže na bjelančevine (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 jest tvorba konjugata s glukuronskom i sumpornom kiselinom.

Pri uobičajenom su doziranju pretežni metaboliti paracetamola sulfati i glukuronidi, a mali se dio djelatne tvari pretvara 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 prevelikih doza dolazi do tvorbe većih količina benzokinonimina, i nakon potrošnje zalihe glutationa suvišni se toksični metaboliti kovalentno vežu na vitalne stanične sastojke i uzrokuju akutnu hepatičnu nekrozu.

### Eliminacija

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

U starijih osoba je srednje poluvrijeme u plazmi jednako (2,17 sati), zato dozu nije potrebno prilagođavati. Pri kroničnim stabilnim bolestima jetre paracetamol se u terapijskim dozama može sigurno davati. U bolesnika sa zatajenjem jetre neki autori preporučuju produljenje intervala između pojedinih doza.

Paracetamol se u veoma maloj količini (2–5%) izlučuje u nepromijenjenom obliku kroz bubrege, a uglavnom se izlučuje urinom u obliku glukuronida (55–60%) i sulfata (30–35%). Približno se 90% paracetamola izlučuje iz tijela u 24 sata. Veoma mala količina izlučuje se putem žuči.

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

Peroralne LD<sub>50</sub> paracetamola za miševe kreću se između 295 mg/kg i 1212 mg/kg. Za štakore su LD<sub>50</sub> bile više od 4 g/kg. Približna intravenska letalna doza paracetamola za pse bila je 826 mg/kg, a peroralna LD<sub>50</sub> 2404 mg/kg. Produljeno davanje iznimno velikih doza paracetamola (1–7 g/kg) u laboratorijskih je životinja uzrokovalo oštećenja na jetrima i bubrezima.

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**

kukuruzni škrob  
povidon  
talk (E553b)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
magnezijev stearat (E470b)  
formaldehid kazein  
kalijev sorbat (E202)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

#### **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**

Blister (PVC folija/Al folija): 12 tableta, u kutiji.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **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 GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

HR-H-312411800

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12.2.2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.11.2021.

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

27. studenoga 2023.