

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LUPOCET DIREKT 500 mg granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica s granulama sadrži 500 mg paracetamola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna vrećica s granulama sadrži 5 mmol (ili 115 mg) natrija, 23,8 mg aspartama i saharozu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.

Bijele granule s okusom limuna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

LUPOCET DIREKT 500 mg granule primjenjuju se za ublažavanje blage do umjerene boli (npr. glavobolje (uključujući migrenu i tenzijsku glavobolju), zubobolje, neuralgije, boli u leđima, reumatske i mišićne boli, dismenoreje i grlobolje).

Preporučuju se za simptomatsko ublažavanje bolova kod blagog osteoartritisa kojeg je prethodno dijagnosticirao liječnik. Koriste se također za snižavanje povišene tjelesne temperature uslijed obične prehlade ili gripe.

LUPOCET DIREKT 500 mg granule namijenjene su za kratkotrajnu primjenu u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina, tjelesne težine veće od 40 kg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučene doze u odraslih i adolescenata ne smiju se uzimati češće od svakih 4 sata.

Ne smiju se uzeti više od 4 doze tijekom 24 sata.

Odrasli i adolescenti

Tjelesna masa	Približna dob	Pojedinačna doza
41 - 50 kg	Adolescenti u dobi od > 12 do 15 godina	1 vrećica (500 mg)
Više od 50 kg	Odrasli i adolescenti u dobi od > 15 godina	1 ili 2 vrećice (500 mg ili 1000 mg)

Dnevna doza lijeka ne smije biti veća od 4 g (ekvivalentno 8 vrećica).

Ako simptomi potraju dulje od 3 dana, potrebno je posavjetovati se s liječnikom.

Pedijatrijska populacija

H A L M E D
07 - 04 - 2025
ODOBRENO

Zbog jačine djelatne tvari, LUPOCET DIREKT 500 mg granule se ne smiju primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Nakon otvaranja čitav se sadržaj vrećice izravno isprazni u usta. U dodiru sa slinom, granule se odmah otapaju i zatim progutaju.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesti jetre (s ili bez jetrene insuficijencije)
- virusni hepatitis (zbog povećanog rizika od hepatotoksičnog djelovanja paracetamola).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se izbjegao rizik predoziranja paracetamolom, preporučena doza lijeka ne smije se prekoračiti niti je dozvoljena istodobna primjena drugih lijekova koji sadrže paracetamol. Predoziranje paracetamolom može dovesti do ozbiljnog oštećenja jetre i akutne renalne tubularne nekroze.

Paracetamol se uz oprez i u dogovoru s liječnikom primjenjuje u bolesnika s teškim poremećajem jetrene i bubrežne funkcije. Opasnost od predoziranja veća je u bolesnika koji imaju alkoholnu bolest jetre bez razvijene ciroze.

U slučaju perzistencije simptoma, potrebno je upozoriti bolesnike da se savjetuju s liječnikom.

Bolesnike je potrebno upozoriti da se savjetuju s liječnikom ako glavobolja postane trajna ili ako zbog osteoartroze moraju svakodnevno uzimati lijekove protiv boli.

Dulja primjena većih doza lijekova protiv bolova, koja je u suprotnosti s njihovom osnovnom namjenom, može izazvati glavobolje koje se, pak, u tom slučaju ne smiju liječiti većim dozama tih istih lijekova.

Dugotrajnu primjenu paracetamola potrebno je izbjegavati u bolesnika s anemijom, bolestima srca ili bolestima dišnih putova. Slučajevi bronhospazma zabilježeni su u bolesnika s astmom koji imaju utvrđenu preosjetljivost na acetilsalicilatnu kiselinu.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje bubrega i sepsa, ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležećeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

LUPOCET DIREKT 500 mg granule sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

LUPOCET DIREKT 500 mg granule sadrže aspartam (izvor fenilalanina). Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin.

LUPOCET DIREKT 500 mg granule sadrže 115 mg natrija u jednoj vrećici, što odgovara 46% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pri istodobnoj primjeni s paracetamolom moguće su sljedeće interakcije:

- izoniazid povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola
- alkohol povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola
- smole s anionskim izmjenjivačima (npr. aktivni ugljen, kolestiramin) smanjuju apsorpciju paracetamola i njegovu djelotvornost
- propulzivi (npr. metoklopramid) ubrzavaju pražnjenje želuca i povećavaju brzinu apsorpcije paracetamola, s posljedičnim povećanjem koncentracije paracetamola u plazmi
- antikolinergici (npr. propantelin, glikopironij) usporavaju pražnjenje želuca, smanjuju brzinu apsorpcije i djelotvornost paracetamola
- narkotički analgetici (npr. morfij) usporavaju pražnjenje želuca, smanjuju brzinu apsorpcije i djelotvornost paracetamola
- kloramfenikol može imati promijenjeno poluvrijeme eliminacije pri istodobnoj primjeni s paracetamolom pa je potrebno pratiti razinu kloramfenikola u serumu tijekom ove kombinirane terapije
- rifampicin povećava eliminaciju paracetamola
- antiepileptici (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) povećavaju razgradnju paracetamola u jetri, čime smanjuju njegovu djelotvornost te povećavaju rizik od hepatotoksičnosti, dok je pri istodobnoj primjeni paracetamola i lamotrigina povećan bubrežni klirens i smanjena djelotvornost lamotrigina
- antagonisti histaminskih H_2 receptora (npr. ranitidin, nizatidin) inhibiraju enzim glukuronil transferazu, što može povećati koncentraciju i AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) paracetamola u plazmi
- cisaprid inhibira razgradnju paracetamola putem enzima glukuronil transferaze
- oralni kontraceptivi (npr. etinilestradiol) smanjuju razinu paracetamola u plazmi poticanjem njegove razgradnje
- propranolol inhibira razgradnju paracetamola
- probenecid povećava terapijski učinak paracetamola mijenjajući njegov metabolizam i eliminaciju
- furosemid može imati smanjenu djelotvornost pri istodobnoj primjeni s paracetamolom
- varfarin pri istodobnoj primjeni s paracetamolom može imati pojačan antikoagulacijski učinak
- zidovudin ima smanjenu učinkovitost zbog povećanog klirensa pri istodobnoj primjeni s paracetamolom
- potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, 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

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnim količinama.

Prema dostupnim literaturnim podacima, primjena paracetamola nije kontraindicirana tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju paracetamola na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Za prikaz učestalosti nuspojava korištena je sljedeća klasifikacija:

- 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).

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: alergijske reakcije.

Kod predisponiranih osoba može se pojaviti bronhospazam (astma prouzročena analgeticima), reakcije preosjetljivosti od običnog crvenila kože do urtikarije i anafilaktičkog šoka.

Vrlo rijetko: anafilaktički šok.

Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipotenzija.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: trombocitopenija, agranulocitoza, neutropenija, leukopenija, pancitopenija, hemolitička anemija.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: povećana razina jetrenih transaminaza.

Vrlo rijetko: hepatotoksičnost (žutica).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: sterilna piurija, analgetska nefropatija, glukozurija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: kožni osip, urtikarija.

Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: nelagoda.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija, oštećena tolerancija glukoze

Nepoznato: metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom.

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutatona u tih bolesnika.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Hitna medicinska skrb presudna je u liječenju predoziranja paracetamolom. Usprkos nedostatku značajnijih ranih simptoma trovanja, bolesnik se mora uputiti u bolnicu zbog provedbe hitnih mjera liječenja. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje te ne moraju nužno odgovarati težini trovanja ili riziku za pojavu oštećenja organa. Smrtonosnu intoksikaciju u dobi djeteta od 3,5 godine izazvalo je 5 g paracetamola tijekom 24 sata, dok su u odraslih zabilježene smrtonosne doze od

15-20 g. Toksična doza u djece i odraslih općenito je veća od 140 mg/kg. Oštećenje jetre može nastupiti u odraslih osoba koje su uzele 10 g ili više paracetamola. Unos 5 g ili više paracetamola može izazvati oštećenje jetre u osoba s određenim čimbenicima rizika, npr. stanja s manjkom glutaciona (npr. u poremećajima hranjenja, cističnoj fibrozi, infekciji HIV-om, gladovanju i kaheksiji), dehidracija, terapija lijekovima koji induciraju jetrene enzime kao što su određeni antiepileptici (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin), rifampicin i hipericin te redovna konzumacija alkoholnih pića. U ovakvim slučajevima čak i neznatno predoziranje može uzrokovati značajno oštećenje jetre. Štoviše, čak i subakutno "terapijsko" predoziranje može izazvati teško otrovanje pri dozama koje variraju od 6 g paracetamola u 24 sata tijekom tjedan dana, 20 g kroz 2-3 dana, itd.

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja paracetamolom tijekom prvih 24 sata uključuju bljedilo, mučninu, povraćanje, anoreksiju i bolove u trbuhu. Oštećenje jetre može se javiti 12 do 48 sati nakon ingestije. Moguća su odstupanja u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. U težim slučajevima otrovanja, oštećenje jetre može progredirati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, edema mozga i smrti. Čak i u odsutnosti težeg oštećenja jetre, moguća je akutna bubrežna insuficijencija s pojavom akutne tubularne nekroze koja se manifestira bolom u slabinama, hematurijom i proteinurijom. Također je zabilježena pojava srčanih aritmija i pankreatitisa.

Liječenje predoziranja

Liječenje mora biti u skladu s utvrđenim smjernicama liječenja za predoziranje paracetamolom. Liječenje aktivnim ugljenom potrebno je razmotriti ako je predoziranje nastupilo u okviru jednog sata. Koncentracija paracetamola u plazmi može se određivati 4 sata nakon ingestije ili kasnije (ranije određivanje nije pouzdano). Liječenje N-acetilcisteinom može se primijeniti do 24 sata nakon ingestije paracetamola, iako se njegov najveći zaštitni učinak postiže u razdoblju do najviše 8 sati nakon ingestije. Nakon toga, učinkovitost antidota ubrzano pada. Ako je potrebno, bolesniku se može davati N-acetilcistein intravenski, u skladu s definiranim režimom doziranja. Ako nema povraćanja, oralna primjena metionina može biti prikladna alternativa u područjima udaljenima od bolnice. Postupak liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre više od 24 sata nakon ingestije potrebno je razmotriti u dogovoru s Centrom za kontrolu otrovanja ili gastroenterološkim odjelom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Paracetamol je anilinski derivat s analgetskim i antipiretskim djelovanjem, bez protuupalnog učinka. Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja sličan onome za acetilsalicilatnu kiselinu te je ovisan o selektivnoj inhibiciji sinteze prostaglandina.

Iako mehanizam analgetskog djelovanja nije u potpunosti objašnjen, smatra se da paracetamol prvenstveno djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu, a manjim dijelom u perifernom tkivu inhibicijom stvaranja bolnog podražaja. Periferni učinak može također biti posljedica inhibicije sinteze prostaglandina ili inhibicije sinteze i djelovanja drugih spojeva koji povećavaju osjetljivost receptora za bol na mehaničke i kemijske podražaje.

Pretpostavljeni mehanizam za antipiretički učinak paracetamola uključuje njegovo djelovanje na termoregulacijski centar u hipotalamusu, čime se izaziva periferna vazodilatacija i povećanje protoka krvi kroz kožu, znojenje i gubitak topline. Središnji učinak se vjerojatno ostvaruje inhibicijom sinteze prostaglandina u hipotalamusu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Paracetamol se brzo i gotovo u cijelosti apsorbira iz probavnog sustava. Vršna koncentracija paracetamola u plazmi postiže se 30 do 60 minuta nakon primjene terapijskih doza paracetamola.

Distribucija

Paracetamol se otprilike podjednako raspodjeljuje po svim tjelesnim tkivima i tekućinama. Varijabilno je vezanje paracetamola na proteine (20-30% lijeka može se vezati u koncentracijama zabilježenim tijekom akutne intoksikacije).

Biotransformacija

Oko 90-95% paracetamola se metabolizira u jetri. Paracetamol se konjugira s glukuronskom kiselinom (oko 55%) i sulfatom (oko 30%) u farmakološki neaktivne metabolite. Mali udio paracetamola se metabolizira procesom N-hidroksilacije pomoću citokrom P450 oksidaze u toksični intermedijarni produkt N-acetil-p-benzokinonimin. Ovaj izrazito reaktivni toksični metabolit stupa u interakciju sa sulfhidrilnom skupinom glutationa u jetri i na taj način se detoksificira u netoksične metabolite - konjugate cisteina i merkapturične kiseline. Nakon ingestije visokih doza paracetamola, stvaraju se količine N-acetil-p-benzokinonimina dovoljne da iscrpe ograničene zalihe glutationa, pa ulaze u interakcije sa sulfhidrilnim skupinama proteina u hepatocitima, uslijed čega dolazi do nekroze jetrenih stanica i do oštećenja jetre. Smatra se da je za nekrozu jetrenih stanica djelomično odgovorno nakupljanje iona kalcija te aktivacija (Ca^{2+} ovisne) endonukleaze, posljedica čega je fragmentacija DNA.

Važno je napomenuti da dječji organizam ima manji kapacitet za glukuronidaciju od odraslog, ponajprije zbog fizioloških značajki, pa je konjugacija sa sulfatom dominantni način metaboliziranja paracetamola.

Eliminacija

Neaktivni metaboliti paracetamola izlučuju se bubrezima. Nakon primjene uobičajenih doza svega se 1-4% lijeka izluči u nepromijenjenom obliku. Najveći dio lijeka, 80-90%, se izluči u obliku glukuronida i sulfata, a manji dio u obliku cisteina i derivata merkapturične kiseline. Poluvrijeme eliminacije paracetamola iznosi 1-4 sata i ne mijenja se značajno u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom, no može biti produljeno u slučaju akutnog predoziranja, u nekim oblicima oštećenja jetre te u starijih osoba i novorođenčadi. Izlučivanje paracetamola neovisno je o pH urina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

Za paracetamol nema dodatnih pretkliničkih podataka vezanih uz propisivača, a da već nisu uključeni u neko od poglavlja ovog Sažetka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenkarbonat
Citratna kiselina, bezvodna
Natrijev dihidrogencitrat, bezvodni
Kalcijev karbonat
Manitol (E421)
Karmelozanatrij, umrežena
Gliceroldistearat
Etilceluloza
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Silicijev dioksid, amorfni
Aspartam (E951)

Aroma limuna (sadrži prirodne aromatične pripravke, umjetne aromatične tvari, maltodekstrin i alfa-tokoferol)

Hipromeloza

Aroma Mask-it (sadrži prirodne aromatične pripravke, umjetne aromatične tvari, maltodekstrin, saharozu, aspartam (E951) i acesulfamkalij)

Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 vrećica (PET/Al/PE).

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-521695884

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. ožujka 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. travnja 2025.