

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lekadol 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela duguljasta filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani i natpisom 500 na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Paracetamol je učinkovit analgetik i antipiretik.

Lekadol 500 mg filmom obložene tablete namijenjene su za ublažavanje blagih do umjerenih bolova, kao što su glavobolja, zubobolja, bolova tijekom menstruacije, bolova od ozljeda, bolova nakon liječničkih i stomatoloških zahvata, te prolaznih bolova u mišićima i zglobovima kod prehlade i gripe. Lekadol 500 mg filmom obložene tablete namijenjene su za snižavanje povišene tjelesne temperature koja prati različite bakterijske i virusne infekcije.

Različita klinička ispitivanja dokazala su da paracetamol uspješno djeluje i kod reumatskih bolova, npr. kod osteoartrize te kod bolova u donjem dijelu leđa koji nemaju upalnu podlogu.

Paracetamol ima slabo protuupalno djelovanje, stoga se ne upotrebljava u te terapijske svrhe.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza paracetamola ovisi o dobi i tjelesnoj težini.

Uobičajena pojedinačna doza je 10 – 15 mg/kg tjelesne težine, a dnevna doza iznosi 50 mg/kg tjelesne težine. Lijek se primjenjuje u 3 do 4 dnevne doze koje se daju u razmacima od 4 do 8 sati.

Tjelesna težina	Godine	Pojedinačna doza	Maksimalna dnevna doza (24 sata)
do 30 kg	do 9 godina	300-500 mg	do 1500 mg

do 40 kg	do 12 godina	400-600 mg	do 2000 mg
preko 40 kg	stariji od 12 godina	500-1000 mg	do 4000 mg

U odraslih, maksimalna pojedinačna doza iznosi 1 g, a maksimalna dnevna doza 4 g.

Ukoliko se daje u kombinaciji s drugim lijekovima, paracetamol se može preporučiti i u manjim dozama, sukladno obrazloženju danom u Uputi o lijeku proizvoda s kojim se paracetamol kombinira.

Trajanje liječenja:

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

Potrebno je uzeti najnižu učinkovitu dozu lijeka kroz najkraće potrebno razdoblje.

Pedijatrijska populacija

Djeca od 6 do 12 godina po potrebi mogu uzeti pola do jednu Lekadol 500 mg filmom obloženu tabletu. Između pojedinih doza mora proći najmanje 4 do 6 sati. Maksimalna dnevna doza je 1 - 2 grama.

Kod bolesnika male tjelesne težine i/ili pothranjenih bolesnika, doza se izračunava na osnovu tjelesne težine.

Lekadol 500 mg filmom obložene tablete ne preporučuju se djeci mlađoj od šest godina. Kod te djece preporučuju se drugi, prikladniji, oblici paracetamola.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i bolesnika s Gilbert-ovim sindromom, dozu treba smanjiti ili produljiti razmake između uzimanja pojedinačnih doza lijeka.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min, odnosno 0,17 ml/s) razmak između pojedinačnih doza lijeka ne smije biti kraći od 8 sati.

Stariji bolesnici

Starijim bolesnicima nije potrebno prilagođavati dozu.

Način primjene

Bolesnici moraju progutati tabletu s dovoljnom količinom tekućine (s vodom, čajem ili voćnim sokom). Hrana može usporiti apsorpciju paracetamola.

4.3. Kontraindikacije

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

Ovaj lijek ne smiju uzimati bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh \geq 9).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju pojave visoke tjelesne temperature ili znakova sekundarne infekcije ili trajanja simptoma duže od 3 dana, potrebno je zatražiti liječnički savjet.

Paracetamol treba posebno oprezno davati bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2), te s nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. U pojedinačnim slučajevima je zabilježena pojava hemolize.

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.

Bolesnike treba upozoriti da uz Lekadol ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol, zbog rizika od teškog oštećenja jetre u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.9.).

Preporučuje se oprez kod bolesnika u stanju smanjene razine glutaciona kao što je sepsa.

Primjena paracetamola može povećati rizik od metaboličke acidoze.

Potreban je oprez kod bolesnika s hemolitičkom anemijom.

Tijekom uzimanja paracetamola treba izbjegavati alkoholna pića jer njihova konzumacija u kombinaciji s paracetamolom može izazvati oštećenje jetre (vidjeti dio 4.5.).

Paracetamol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika ovisnih o alkoholu (alkoholičara).

Paracetamol također treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju i druge lijekove koji utječu na jetru (vidjeti dio 4.5.).

Opisani su pojedinačni slučajevi promijenjenog metabolizma paracetamola u bolesnika s Gilbert-ovim sindromom. Zbog navedenih promjena, bolesnici iz ove podskupine nakon predoziranja paracetamolom mogli bi biti osjetljiviji na oštećenje funkcije jetre, iako takve nuspojave do sada još nisu prijavljene.

Dugotrajna primjena analgetika u liječenju glavobolje može čak uzrokovati pogoršanje iste. To stanje se ne bi trebalo liječiti povećanjem doze analgetika.

Potreban je oprez kod bolesnika koji pate od astme, a osjetljivi su na acetilsalicilatnu kiselinu jer se lagani bronhospazam može pojaviti kao posljedica križne reakcije nakon primjene paracetamola.

Preporučene doze paracetamola ne smiju se prekoračiti.

Pedijatrijska populacija

Potreban je oprez kod primjene paracetamola u pedijatrijskih bolesnika s hemolitičkom anemijom, u bolesnika koji su ozbiljno pothranjeni, anoreksični, imaju nizak indeks tjelesne mase ili su dehidrirani.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antikoagulacijski učinak varfarina i drugih kumarinskih preparata može se pojačati prilikom redovite dugotrajne istodobne primjene s paracetamolom, uz povećanje rizika od krvarenja. Povremena primjena paracetamola nema značajniji učinak.

Hepatotoksične supstance mogu povećati mogućnost nakupljanja i predoziranja paracetamolom. Rizik od hepatotoksičnosti paracetamola može se povećati prilikom istodobne primjene lijekova koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime kao što su barbiturati, antiepileptici (npr. fenitoin, fenobarbital i karbamazepin), te lijekova za liječenje tuberkuloze kao što su rifampicin i izonijazid.

Metoklopramid povećava brzinu apsorpcije paracetamola i povećava njegovu maksimalnu koncentraciju u plazmi. Na sličan način i domperidon može povećati brzinu apsorpcije paracetamola.

Paracetamol produljuje poluvrijeme eliminacije kloramfenikola.

Apsorpcija paracetamola može biti smanjena ako se on uzima istodobno s kolestiraminom, ali ovo smanjenje apsorpcije je malo ako se kolestiramin uzme 1 sat nakon uzimanja paracetamola.

Redovita istodobna primjena paracetamola sa zidovudinom može uzrokovati granulocitopeniju i povećati rizik od oštećenja jetre.

Probenecid utječe na metabolizam paracetamola. U bolesnika koji istodobno s paracetamolom uzimaju probenecid, dozu paracetamola treba smanjiti.

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).

Hepatotoksičnost paracetamola može se potencirati kroničnim ili pretjeranim unosom alkohola (vidjeti dio 4.4.).

Ne preporučuje se dugotrajna primjena paracetamola i acetilsalicilatne kiseline te drugih analgetika i antipiretika zbog povećanog rizika od nastanka nefropatije i bubrežne papilarne nekroze. Salicilamid produljuje poluvrijeme izlučivanja paracetamola.

Istodobna primjena paracetamola i nefrotoksičnih lijekova povećava rizik od nastanka akutne tubularne nekroze.

Apsorpcija paracetamola u probavnom sustavu je usporena tijekom istodobne primjene s antikolinergicima (npr. propantelin) i aktivnim ugljenom.

Laboratorijske pretrage

Paracetamol može utjecati na neke nalaze laboratorijskih pretraga; kod nekih metoda mjerenja nalazi 5-hidroksiacetatne kiseline u mokraći mogu biti lažno pozitivni.

Elektrokemijske metode određivanja glukoze u krvi mogu pokazati lažno pozitivne rezultate povećanih razina glukoze.

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

Lekadol bi se trebao tijekom dojenja uzimati samo po preporuci liječnika. Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko. Količina paracetamola koja se izluči u majčino mlijeko je premala da bi naštetila dojenčetu.

Ipak, lijek se daje dojiljama samo ako je to prijeko potrebno i to u terapijskim dozama.

Plodnost

Učinak paracetamola na plodnost još 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

Ovaj lijek nema utjecaja ili ima zanemarivo mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Niže su navedene nuspojave koje su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: hemolitička anemija

Vrlo rijetko: agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: reakcije preosjetljivosti, angioedem

Vrlo rijetko: Stevens Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Nepoznato: anafilaktičke reakcije.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: žutica i povišene vrijednosti jetrenih enzima

Vrlo rijetko: toksično oštećenje jetre povezano s primjenom prevelikih doza i/ili dugotrajnim uzimanjem paracetamola.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: svrbež, osip, eritem, urtikarija.

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 prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi predoziranja

Kod akutnog predoziranja, paracetamol može imati hepatotoksični učinak ili čak izazvati nekrozu jetre. Visoke doze paracetamola, uključujući visoke razine ukupne doze koje su postignute kroz dulji vremenski period, mogu dovesti do analgetski uzrokovane nefropatije s ireverzibilnim zatajenjem jetre. Bolesnike treba upozoriti da istodobno s ovim lijekom ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol.

Postoji opasnost od intoksikacije tijekom primjene paracetamola, osobito u starijih bolesnika, djece, bolesnika s bolestima jetre, kroničnih bolesnika niske tjelesne težine, kroničnih alkoholičara i pri istodobnoj primjeni lijekova koji induciraju enzime jetre.

Predoziranje paracetamolom može rezultirati zatajenjem jetre, encefalopatijom, komom i smrću.

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su: bljedilo, mučnina, povraćanje, znojenje i anoreksija. Bol u abdomenu može biti prvi znak oštećenja jetre, što obično nije vidljivo tijekom 24 do 48 sati od primjene prevelike doze paracetamola i ponekad se može javiti sa zakašnjenjem od 4 do 6 dana nakon unosa. Oštećenje jetre je maksimalno 72 do 96 sati nakon unosa. Mogu se pojaviti nepravilnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Akutna insuficijencija bubrega s akutnom nekrozom tubula može se razviti čak i u odsutnosti teškog oštećenja jetre. Prijavljene su i srčane aritmije i pankreatitis.

Postupak u slučaju predoziranja

Trenutačno liječenje je bitno u kontroli predoziranja paracetamolom. Rana iv. ili peroralna primjena N-acetilcisteina kao antidota paracetamola, eventualno ispiranje želuca i/ili primjena peroralnog metionina, mogu imati povoljan učinak ukoliko se primjene unutar 48 sati od predoziranja.

Primjena aktivnog ugljena te praćenje disanja i cirkulacije može biti korisno. U slučaju konvulzija može se primijeniti diazepam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici, anilidi, ATK oznaka: N02BE01

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol) djelotvoran je analgetik i antipiretik. Ima jednaku analgetičku i antipiretičku učinkovitost kao i acetilsalicilatna kiselina. Osobito je značajno da ne nadražuje želučanu sluznicu.

U bolesnika koji dobivaju antikoagulantne lijekove ili su imali/imaju ulkus želuca ili dvanaesnika, primjena paracetamola je sigurnija od primjene acetilsalicilatne kiseline.

Za razliku od drugih lijekova iz te skupine, protuupalno djelovanje paracetamola slabo je i klinički nevažno.

Paracetamol djeluje antipiretički tako što koči nastajanje prostaglandina u hipotalamusu.

Mehanizam središnjeg analgetičkog djelovanja je složen: zasniva se na kočenju tvorbe prostaglandina i na interakciji sa serotoninским i opioidnim sustavom.

Klinička ispitivanja u djece pokazala su da je paracetamol u terapijskim dozama učinkovit i siguran lijek.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Paracetamol se nakon oralne primjene iz probavnog sustava apsorbira brzo i potpuno te postiže najvišu koncentraciju u plazmi nakon 30 do 60 minuta.

Oralna bioraspoloživost iznosi $88 \pm 15\%$. Pri primjeni terapijskih doza vrijeme poluživota iznosi $2 \pm 0,4$ sati. Koncentracija u plazmi dostatna za terapijski učinak (analgetski i antipiretski) iznosi 10-20 $\mu\text{g/ml}$, dok je toksična koncentracija $> 300 \mu\text{g/ml}$.

Distribucija

Paracetamol se brzo i jednakomjerno raspoređuje po tijelu. Volumen raspodjele u tkivima je 1 l/kg. Paracetamol prolazi kroz posteljicu i krvno-moždanu barijeru; maksimalnu koncentraciju postiže 2 do 3 sata nakon primjene. U majčino mlijeko izluči se 0,1 - 1,85% primijenjene doze.

Nakon primjene oralne doze paracetamola od 500 mg, bioraspoloživost iznosi 70%, a nakon primjene doze od 1 do 2 g ona je 90%.

Na bjelančevine u plazmi kod uobičajenih koncentracija veže se 10 do 30% paracetamola, a nakon predoziranja do 50%.

Biotransformacija

Paracetamol se u organizmu metabolizira na dva načina. Većinom se metabolizira u jetri i konjugira s glukuronskom kiselinom (60%), sulfatom (30%) i cisteinom (3%). Manje količine paracetamola metabolizira enzim citokromoksidaza P450. U tom procesu nastaje aktivni metabolit N-acetil benzokinonimin, koji se veže s glutationom i izlučuje kao merkapturna kiselina ili se veže za cistein. Ako su ove zalihe iscrpljene, aktivni metabolit veže se uz sulfhidrilne skupine u jetrenim stanicama i uzrokuje njihovo oštećenje. U bolesnika koji uzimaju doze veće od 150 mg/kg tjelesne težine i već imaju oštećenje jetre, metabolizam paracetamola odvija se preko citokromoksidaze.

Zbog intenzivnog metabolizma, vrijeme poluživota paracetamola je kratko, približno 2 sata.

Eliminacija

Tijekom 24 sata mokraćom se izluči 85% paracetamola u obliku metabolita i samo 1% u nepromijenjenom obliku. Tako se 60 do 80% doze izluči u obliku konjugata s glukuronskom kiselinom, ili sulfatom (od 20 do 30%), manje od 3% u obliku konjugata s cisteinom, a 1% u nepromijenjenom obliku.

Klirens iz plazme zdravih odraslih osoba normalne tjelesne težine iznosi $5,0 \pm 1,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$; snižen je u bolesnika s bolestima jetre, a povišen u pretilih osoba, trudnica i bolesnika s hipertireozom. Vrlo se malo paracetamola izluči preko žuči.

Bubrežna insuficijencija

U slučaju teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina $<10 \text{ ml/min}$), izlučivanje paracetamola i njegovih metabolita je prolongirano.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju akutne toksičnosti utvrđeno je da je toksičnost paracetamola mala. Srednja letalna doza (LD_{50}) nakon oralne primjene za miševe iznosila je 1038 - 3400 mg/kg tjelesne težine, a za štakore 3700 - 5000 mg/kg tjelesne težine.

Ispitivanje subakutne toksičnosti provedeno je na životinjama koje su 12 tjedana dobivale dozu paracetamola od 309, 618 ili 1237 mg/kg/dan. Neznačajno se snizila tjelesna težina životinja koje su dobivale po 309 i 618 mg paracetamola/kg/dan. Kod životinja koje su dobivale najveću dozu paracetamola, malo su se povisile razine bilirubina i transaminaza, a snizila razina bjelančevina.

U ispitivanjima kronične toksičnosti u kojima su štakori 180 dana dobivali oralnu dozu paracetamola od 15, 45 ili 135 mg/kg na dan, a psi 120 dana dozu paracetamola od 1,5 do 3 g/kg/dan, utvrđeno je da su toksične doze za štakore 135 mg/kg/dan, a za pse 3 g/kg/dan. Kronična toksičnost paracetamola ispitivana je i na štakorima koji su 100 dana dobivali dozu LD_{50} ili LD_{100} . Primijećeni su anoreksija, hipotenzija, hiporefleksija i dehidracija na štakorima koji su kasnije uginuli.

Ispitivanja kronične toksičnosti na životinjama dokazala su da velike doze paracetamola izazivaju atrofiju testisa i inhibiciju spermatogeneze; značaj navedenih podataka za ljude nije poznat.

U drugim ispitivanjima akutne i subakutne toksičnosti na miševima i štakorima uočeni su poremećaji probavnog sustava, promjena broja krvnih stanica, degenerativne promjene jetrenog i bubrežnog parenhima, kao i nekrotične promjene.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

natrijev škroboglikolat, vrste A
celuloza mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
stearatna kiselina
magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)
talk
aroma limuna

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

6 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al), u kutiji
18 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-611591607

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studeni 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. ožujak 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. studenog 2023.