

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEKADOL 1000 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1000 mg paracetamola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje do 3,74 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do sivobeje tablete ovalne oblike z razdelilno zarezo med vtisnjenima oznakama "10" in "00" na eni strani in razdelilno zarezo med oznakama "PA" in "RA" na drugi strani (21,4 mm x 9,0 mm).

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Blage do zmerne bolečine, povezane z osteoartritisom kolka in kolena.

Zdravilo LEKADOL 1000 mg tablete je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Potrebno je jemati najmanjši še učinkovit odmerek.

Zaradi tveganja za hudo okvaro jeter se priporočenega odmerka ne sme prekoračiti (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Odrasli in mladostniki, stari 15 let in več (težji od 55 kg)

Jemanje se začne s polovico tablete (500 mg paracetamola) oziroma z 1 tableto, če je potrebno (1000 mg); največji dnevni odmerek so 4 tablete (4000 mg paracetamola).

Če se simptomi ponavljajo, je dovoljena večkratna uporaba zdravila. V primeru jemanja polovice tablete mora biti med posameznimi odmerki najmanj 4 ure. V primeru jemanja cele tablete mora biti med posameznimi odmerki najmanj 6 ur.

Če se simptomi bolečine ponovijo, bolnik odmerka ne sme vzeti prej kot po 4 urah (pri jemanju polovice tablete) oziroma prej kot v 6 urah (pri jemanju cele tablete).

Pediatrična populacija

Zdravila LEKADOL 1000 mg tablete se ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 15 let.

Okvara ledvic

V primeru ledvične insuficience je potrebno odmerek zmanjšati:

<u>Nivo glomerulne filtracije</u>	<u>Odmerek paracetamola v mg/minimalni časovni interval odmerjanja</u>
10 – 50 ml/min	500 mg/6 ur
< 10 ml/min	500 mg/8 ur

Okvara jeter

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter ali z Gilbertovim sindromom je potrebno dajati zdravilo v manjših odmerkih ali pa v daljših časovnih razmikih.

V naslednjih primerih dnevni odmerek ne sme preseči 60 mg paracetamola/kg telesne mase/dan (do 2 g paracetamola/dan):

- odrasli s telesno maso, manjšo od 50 kg;
- blaga do zmerna jetrna okvara;
- Gilbertov sindrom (družinska nehemolitična zlatenica);
- kronični alkoholizem;
- dehidracija;
- kronična podhranjenost.

Če bolečina traja več kot 5 dni ali če povišana telesna temperatura traja več kot 3 dni, ali se simptomi poslabšajo, je potrebno zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Bolnik naj pogoltno tableto z zadostno količino vode. Lahko jo tudi raztopi v zadostni količini vode, dobro premeša in popije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dolgotrajna ali pogosta uporaba se odsvetujeta.

Dolgotrajna uporaba je lahko škodljiva, izjemoma je mogoča pod zdravniškim nadzorom. Pri mladostnikih, zdravljenih z odmerkom 60 mg paracetamola/kg telesne mase/dan, sočasna uporaba drugega antipiretika ni dovoljena, razen v primerih pomanjkanja učinkovitosti.

V primeru zelo povišane telesne temperature, znakov sekundarne infekcije ali če simptomi vztrajajo, se je potrebno posvetovati z zdravnikom.

Previdnost je potrebna, če paracetamol jemljejo bolniki z:

- zmerno do hudo okvaro ledvic,
- okvaro jeter (vključno z Gilbertovim sindromom),
- akutnim hepatitisom,
- pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze,
- hemolitično anemijo,
- zlorabo alkohola,
- kronično podhranjenostjo,
- dehidracijo,

- sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na delovanje jeter (glejte poglavje 4.5).

Zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA-high anion gap metabolic acidosis) je pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina priporočena previdnost, še zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, sepsa, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutaciona (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

Enkratno zaužitje odmerka, ki večkrat presega največji dovoljeni dnevni odmerek, lahko resno okvari jetra. V takih primerih ne pride do nezavesti. Čeprav se bolnik počuti dobro, je v primeru zaužitja prevelikega odmerka treba takoj poiskati zdravniško pomoč, zaradi tveganja za resno, zakasnelo in trajno okvare jeter (glejte poglavje 4.9).

Že prisotne bolezni jeter povečajo tveganje za s paracetamolom povezano jetrno okvaro. Bolniki, ki so že imeli okvaro delovanja jeter ali ledvic, se morajo pred jemanjem tega zdravila posvetovati z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje paracetamol. Zaradi tveganja za hudo okvaro jeter v primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnike opozoriti, da sočasno s tem zdravilom ne smejo jemati drugih zdravil, vključno s kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol (glejte poglavje 4.9).

Tveganje za preveliko odmerjanje je povečano pri bolnikih z necirozno alkoholno boleznijo jeter. V primeru kroničnega alkoholizma je potrebna previdnost. V takšnih primerih dnevni odmerek ne sme preseči 2 g. Med jemanjem paracetamola se alkohola ne sme uživati.

Pri bolnikih s pomanjkanjem glutaciona so poročali o primerih okvare jeter ali odpovedi jeter, na primer pri bolnikih s:

- hudo podhranjenostjo;
- anoreksijo;
- nizkim indeksom telesne mase;
- kroničnim alkoholizmom;
- sepsa.

Uporaba paracetamola pri bolnikih s pomanjkanjem glutaciona lahko poveča tveganje za metabolno acidozo (glejte poglavje 4.9).

Pri bolnikih z astmo, ki so občutljivi na acetilsalicilno kislino, je potrebna previdnost, saj so poročali o blagih bronhospazmih kot navzkrižni reakciji po uporabi paracetamola.

Pri dolgotrajnem (> 3 mesece) jemanju katere koli skupine analgetikov vsak drugi dan ali pogosteje, se lahko glavobol pojavi ali poslabša. Glavobol, ki se pojavi zaradi prekomerne uporabe analgetikov (glavobol, sprožen s prekomerno uporabo zdravil), se ne sme zdraviti s povečanjem odmerka analgetika. Če je takšno stanje potrjeno ali nanj sumimo, je potrebno jemanje analgetika prekiniti in se posvetovati z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Paracetamol se presnavlja v jetrih in zato obstaja možnost medsebojnega delovanja z drugimi učinkovinami, ki se presnavljajo po isti metabolni poti ali ki lahko zavirajo oziroma inducirajo te poti.

Hepatotoksičnost paracetamola se lahko poveča s kroničnim ali prekomernim uživanjem alkohola ali sočasnim jemanjem zdravil, ki vplivajo na jetra (glejte poglavje 4.4).

Uporaba induktorjev jetrnih encimov, kot so barbiturati in triciklični antidepresivi, lahko povzroči povečanje resnosti prevelikega odmerjanja paracetamola, zaradi povečanega in pospešenega nastajanja toksičnih presnovkov. Pri sočasni uporabi z induktorji encimov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.9).

Salicilamid lahko podaljša razpolovni čas paracetamola.

Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Izoniazid lahko zavira presnovo paracetamola, kar lahko poveča toksičnost paracetamola za jetra.

Paracetamol lahko znatno podaljša razpolovni čas kloramfenikola.

Sočasna dolgotrajna uporaba paracetamola in zidovudina poveča pogostnost pojava nevtropenije, najverjetneje zaradi zmanjšane presnove zidovudina ter zaradi kompetitivnega zaviranja konjugacije. Zato se paracetamol in zidovudin smeta jemati sočasno samo po nasvetu zdravnika.

Dolgotrajna redna uporaba paracetamola lahko poveča antikoagulacijski učinek varfarina in drugih kumarinov, zato se poveča tveganje za krvavitve. Občasni odmerki nimajo pomembnega učinka.

Hitrost absorpcije paracetamola lahko povečata metoklopramid ali domperidon, holestiramin pa jo lahko zmanjša.

Probenecid zavre konjugacijo paracetamola z glukuronsko kislino in s tem povzroči zmanjšanje očistka paracetamola za približno 50 %. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo probenecid, je treba zmanjšati odmerek paracetamola.

Sočasna uporaba paracetamola in lamotrigina lahko zmanjša biološko uporabnost lamotrigina, verjetno z indukcijo presnove v jetrih. Učinkovitost lamotrigina se lahko zmanjša.

Vpliv na laboratorijske teste

Paracetamol lahko vpliva na merjenje sečne kisline preko fosfovolframove kisline in določanje glukoze v krvi z uporabo glukoza oksidaze-peroksidaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Dojenje

Paracetamol se v majhnih količinah izloča v materino mleko. O vplivu paracetamola na dojenega otroka niso poročali. Paracetamol se lahko med dojenjem uporablja krajši čas, če pri tem niso preseženi priporočeni odmerki.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paracetamol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pri terapevtskih odmerkih se pojavi malo neželenih učinkov. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot: 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 ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza (po dolgotrajni uporabi), trombocitopenija, trombocitopenična purpura, levkopenija, hemolitična anemija	pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije (brez angioedema)	preobčutljivost (vključno z angioedemom, težavami z dihanjem, potenjem, navzeo, hipotenzijo, šokom, anafilaksijo)	
Presnovne in prehranske motnje		hipoglikemija	
Psihiatrične motnje	depresija, zmedenost, halucinacije		
Bolezni živčevja	tremor, glavobol		
Očesne bolezni	motnje vida		
Srčne bolezni	edem		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem*	
Bolezni prebavil	krvavitev, bolečine v trebuhu, diareja, navzea, bruhanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalno delovanje jeter/povišanje jetrnih encimov, odpoved jeter, nekroza jeter, zlatenica		hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus, eritem, urtikarija, hiperhidroza	resne kožne reakcije, eksantem	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), toksična epidermalna nekroliza (TEN),

			z zdravilom izzvana dermatoza, Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni sečil		sterilna piurija (moten urin), huda ledvična okvara, intersticijski nefritis, hematurija, anurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	omotica (brez vrtoglavice), slabo počutje, pireksija, sedacija		

* Bronhospazem pri bolnikih, ki so občutljivi na acetylsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (z analgetiki izzvana astma).

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

Paracetamol lahko povzroči zastrupitev, zlasti pri starejših bolnikih, majhnih otrocih, bolnikih z boleznijo jeter, pri kroničnem alkoholizmu, kronično podhranjenih bolnikih, pri bolnikih s pomanjkanjem glutationa (glejte poglavje 4.4.) in bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki so induktorji encimov. Preveliko odmerjanje paracetamola lahko povzroči odpoved jeter, po kateri je lahko potrebna transplantacija jeter ali je smrtna. Opazili so akutni pankreatitis, predvsem pri osebah z okvaro jeter in toksičnimi učinki na jetra (glejte poglavje 5.2.).

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola so navzea, bruhanje, anoreksija, bledica in trebušne bolečine, ki se navadno pojavijo v 24 urah po zaužitju. Tudi če drugih simptomov ni ali se izboljšajo, lahko bolečina v trebuhu kaže na okvaro jeter. Zaužitje enkratnega odmerka paracetamola 140 mg/kg ali več lahko povzroči zmerno hepatično citolizo. Zaužitje 200 mg/kg ali več lahko vodi v popolno in nepovratno nekrozo, ki ima za posledico hepatocelularno okvaro jeter, metabolno acidozo in encefalopatijo, kar lahko vodi v komo ali smrt. Poročali so tudi o sočasnem zvečanju koncentracije jetrnih transaminaz (AST, ALT), laktatne dehidrogenaze in bilirubina, hkrati z zmanjšanimi koncentracijami protrombina, ki se lahko pojavijo 12 do 48 ur po zaužitju. Klinični simptomi okvare jeter se navadno pojavijo po dveh dneh in dosežejo maksimum po štirih do šestih dneh.

Ukrepi

- Takojšnja hospitalizacija, tudi če znaki prevelikega odmerjanja niso prisotni.
- Pred zdravljenjem prevelikega odmerjanja je treba takoj odvzeti vzorec krvi in izmeriti koncentracije paracetamola v plazmi.
- V primeru izrazito prevelikega odmerka, ki lahko vodi v hudo zastrupitev, se lahko uvede ukrepe za zmanjševanje absorpcije: izpiranje želodca, če je mogoče v eni uri po zaužitju, in dajanje aktivnega oglja.
- Zdravljenje vključuje dajanje antidota N-acetilcisteina (NAC) ali metionina, intravensko ali peroralno (v tem primeru se ne da aktivnega oglja), če je to mogoče, prej kot v 10 urah od zaužitja. NAC lahko izboljša prognozo celo do 36 ur po zaužitju, če so koncentracije paracetamola še vedno zaznavne.
- Nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

- Na začetku zdravljenja je treba izvesti jetrne teste in jih ponavljati vsakih 24 ur. V večini primerov se koncentracije jetrnih transaminaz povrnejo na normalne koncentracije v 1 do 2 tednih, s popolno obnovitvijo delovanja jeter. Presaditev jeter je potrebna v zelo redkih primerih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Paracetamol deluje analgetično in antipiretično, nima pa protivnetnih lastnosti. Mehanizem delovanja paracetamola še ni povsem pojasnjen. Zdi se, da njegov učinek temelji na zaviranju encima prostaglandin-sintetaze, vendar to ne pojasni odsotnosti protivnetnega delovanja. Pomembno vlogo lahko igra tudi porazdelitev paracetamola po telesu in s tem lokacija zaviranja prostaglandin sinteze. Prednost paracetamola pred drugimi tovrstnimi zdravili je v tem, da so nekateri neželeni učinki, značilni za NSAID, popolnoma ali v veliki meri odsotni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol se po zaužitju hitro in skoraj v celoti absorbira. Maksimalna plazemska koncentracija je dosežena v 30 minutah do 2 urah.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve paracetamola znaša približno 1 l/kg telesne mase. Vezava na plazemske beljakovine je pri terapevtskih odmerkih zanemarljiva. Koncentracija v slini in materinem mleku je povezana s koncentracijo v plazmi.

Biotransformacija

Pri odraslih se paracetamol v jetrih konjugira z glukuronsko kislino (približno 60 %), sulfati (približno 35 %) in cisteinom (približno 3 %). Manjše količine se prek citokroma P450 pretvorijo v toksični presnovek, ki se običajno hitro inaktivira prek konjugacije z glutationom. Pri prevelikem odmerjanju lahko pride do pomanjkanja glutationa, kar vodi do akutne okvare jeter. Pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 12 let, je vezava na sulfate glavna pot izločanja in glukuronidacija je manjša kot pri odraslih. Skupno izločanje pri otrocih je primerljivo s tistim pri odraslih, zaradi povečane sposobnosti konjugacije s sulfati.

Izločanje

Paracetamol se izloča predvsem s sečem (90 % peroralno vzetega odmerka v 24 urah), večinoma konjugiran z glukuronidom (60-80 %) in sulfati (20-30 %). Približno 5 % se ga izloči v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja se giblje od 1 do 4 ure.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina je manjši od 10 ml/min) je izločanje paracetamola in njegovih presnovkov zapoznelo.

Starejši

Pri starejših kapaciteta za konjugacijo ni spremenjena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razen podatkov, vključenih v ostalih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni za predpisovalce zdravila.

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K-30 (E1201)
predgeliran koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
stearinska kislina (E570)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

8, 10, 16, 20, 30, 40, 60, 90 ali 120 tablet v pretisnih omotih iz PVC/aluminija ali 100 tablet v platenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz PP.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/02138/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 5. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 6. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 5. 2022