

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEKADOL PLUS C 500 mg/300 mg zrnca za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 g zrnca za peroralno raztopino (1 vrečica) vsebuje 500 mg paracetamola in 300 mg askorbinske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca za peroralno raztopino.
Zrnca so rumena in drobna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LEKADOL PLUS C je indicirano pri odraslih in mladostnikih, ki so stari več kot 12 let.

Zdravilo LEKADOL PLUS C za pripravo toplega napitka priporočamo pri gripi in prehladu za lajšanje težav, kot so:

- zvišana telesna temperatura,
- glavobol,
- bolečine v mišicah in sklepih,
- bolečine v grlu.

Uporaba raztopine (toplega napitka) pomeni prednost pred tabletami; bolniki z vneto sluznico ust in žrela lažje zaužijejo topel napitek kakor trdno farmacevtsko obliko (tableto). Pri bolnikih s prehladom in gripo je pitje tekočin celo zaželeno.

Zdravilo LEKADOL PLUS C je primerno tudi za bolnike, pri katerih je uporaba acetilsalicilne kisline kontraindicirana.

Askorbinska kislina (vitamin C) v zdravilu lahko zvečuje telesno odpornost in nadomesti vitamin C, ki se med prehladom in gripo porablja v večji meri.

Zdravilo LEKADOL PLUS C ne vsebuje sladkorja saharoze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare več kot 12 let, je 1 vrečica zrnč 4 do 6-krat na dan.

Največji odmerek je 6 vrečic na dan.

Med posameznimi odmerki mora biti vsaj 4 ure presledka.

Za lajšanje bolečin brez posvetovanja z zdravnikom se zdravilo lahko uporablja največ 5 dni ter največ 3 dni za zniževanje zvišane telesne temperature. Če simptomi v tem času ne izginejo ali se stanje ne izboljša, je lahko potrebno nadaljnje zdravljenje. Zdravilo bi namreč lahko prikilo znake okužbe.

Hrana lahko zmanjša absorpcijo zdravila.

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter ali ledvic in pri bolnikih z Gilbertovim sindromom je potrebno dajati zdravilo v manjših odmerkih ali pa v daljših presledkih. Hemodializa zmanjša koncentracijo paracetamola v krvi, zato je treba dati po dializi dodaten odmerek paracetamola.

Starejšim bolnikom kljub podaljšani razpolovni dobi paracetamola odmerkov ni treba prilagajati.

Način uporabe

Vsebinske vrečice se strese v skodelico ali kozarec, prelije s približno 2 dl tople vode ali čaja, dobro premeša in še toplo popije. Rastopino se pripravi tik pred uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila ne smejo jemati bolniki:

- s preobčutljivostjo na učinkovini (paracetamol, askorbinsko kislino) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- s hujšimi motnjami delovanja jeter (Child-Pugh ≥ 9);
- s hujšimi motnjami delovanja ledvic;
- s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza; uživanje velikih odmerkov askorbinske kisline lahko pri teh bolnikih povzroči hemolizo, prav tako pa se je hemoliza v posameznih primerih pojavila tudi po jemanju paracetamola;
- ki imajo zlatenico;
- s hiperoksalurijo in oksalatnimi ledvičnimi kamni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna:

- pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter (Child-Pugh < 9); pri daljšem jemanju zdravila je treba preverjati izvide jetrnih testov;
- pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja ledvic;
- pri alkoholikih in ljudeh, ki vsak dan zaužijejo večje količine alkohola; sočasno pitje alkoholnih pijač in jemanje paracetamola lahko poveča nevarnost hepatotoksičnosti in krvavitev v želodcu, zato je treba bolnika opozoriti, da dokler jemlje paracetamol, ne sme piti alkoholnih pijač;

- pri boleznih, povezanih z zmanjšano ravnijo glutationa, na primer sladkorna bolezen, okužbe z virusom HIV, cistična fibroza, Downov sindrom, tumorji, anoreksija ali zmanjšan indeks telesne mase, sepsa (uporaba paracetamola lahko zveča tveganje za metabolično acidozo). Morda bo potrebna prilagoditev odmerka;
- pri bolnikih z astmo, s preobčutljivostjo na acetilsalicilno kislino. Poročali so o blažjem bronhospazmu, zaradi navzkrižnega delovanja, po uporabi paracetamola);
- bolnikih s talasemijo major, sideroblastno anemijo ali hemokromatozo.

V teh primerih lahko bolniki jemljejo zdravilo le pod zdravniškim nadzorom.

Dolgotrajna uporaba analgetikov lahko povzroči glavobol, ki se ga ne sme zdraviti s povečanjem odmerka analgetikov.

Dolgotrajna uporaba analgetikov, še posebej pri kombinaciji več različnih analgetikov, lahko vodi do perzistentne nefrotoksičnosti s tveganjem za odpoved ledvic (z analgetiki povezana nefropatija).

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 glutationa (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

V strokovni literaturi so opisani posamezni primeri spremenjene presnove paracetamola pri nekaterih bolnikih z Gilbertovim sindromom. Ta skupina bolnikov bi bila lahko pri prevelikem odmerjanju paracetamola bolj občutljiva za poškodbe jeter, vendar do zdaj ni poročil o tovrstnih neželenih učinkih.

Pri bolnikih, ki že dobivajo največji dnevni odmerek paracetamola, je treba preveriti, da dodatno ne jemljejo drugih kombiniranih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, in tako preprečiti njegovo preveliko odmerjanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Ob hkratnem jemanju paracetamola in **zdravil, ki inducirajo mikrosomne encime v jetrih (npr. antiepileptiki: fenobarbital, fenitoin in karbamazepin; rifampicin)**, se lahko zveča nevarnost jetrne okvare zaradi zvečanja količine N-acetil-benzokinonimina, paracetamolovega presnovka, ki nastaja v jetrih.
- Med sočasnim jemanjem paracetamola in **antikoagulantov** se lahko njihov učinek zveča. Ker pa ni varnejše alternative, lahko paracetamol občasno uporabljajo tudi bolniki, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi. Pri bolnikih, ki dalj časa (več kot en teden) sočasno jemljejo paracetamol (več kot 2 g na dan) in zdravila proti strjevanju krvi (varfarin ter drugi kumarinski in indandionski derivati), je treba spremljati vrednosti protrombinskega časa.
- Nevarnost hepatotoksičnosti se zveča tudi med sočasno uporabo paracetamola in **izoniazida**. Bolniki morajo v tem primeru omejiti uporabo paracetamola.

- Paracetamol podaljša razpolovno dobo **kloramfenikola** in s tem zveča njegovo toksičnost.
- Dolgotrajno sočasno jemanje paracetamola in **acetilsalicilne kisline ter drugih analgetikov in antipiretikov** zaradi zvečane nevarnosti nastanka nefropatije in ledvične papilne nekroze ni priporočeno.
- **Salicilamid** podaljša razpolovno dobo izločanja paracetamola.
- Med sočasnim jemanjem paracetamola in **nefrotoksičnih zdravil** se poveča tudi nevarnost nastanka akutne tubulne nekroze.
- Sočasno jemanje paracetamola in **zidovudina** lahko povzroči granulocitopenijo, zato se ju sme sočasno jemati le po nasvetu zdravnika.
- Pri sočasnem jemanju paracetamola in **holestiramina** se zmanjša absorpcija paracetamola (bolnik naj vzame paracetamol 1 uro pred ali 3 ure po zaužitju holestiramina).
- **Metoklopramid** in **domperidon** zvečata absorpcijo paracetamola.
- Med hkratnim jemanjem **antiholinergikov (npr. propantelina) ali medicinskega oglja** se absorpcija paracetamola v prebavilih upočasni.
- **Probenecid** zavira vezavo paracetamola z glukuronsko kislino in s tem zmanjša očistek paracetamola za faktor 2. Pri sočasni uporabi paracetamola in probenecida je treba znižati odmerek paracetamola.
- **Pramlintid** upočasni absorpcijo paracetamola, na sam obseg absorpcije paracetamola pa ne vpliva.
- **Ciprofloksacin** lahko zakasni delovanje paracetamola. Pri sočasnem jemanju paracetamola s **tropisetronom ali granisetronom** se popolnoma izniči analgetični učinek paracetamola.
- Pri **alkoholiki** in ljudeh, ki uživajo **večje količine alkohola**, hkratno jemanje paracetamola zveča nevarnost nastanka jetrnih okvar in nevarnost za krvavitve v želodcu.
- Askorbinska kislina med hkratnim jemanjem zdravil z **železom** zveča absorpcijo železa in s tem tudi njegovo toksičnost za tkiva. V velikih odmerkih zmanjša absorpcijo **varfarina** iz prebavil in tubulno reabsorpcijo nekaterih bazičnih zdravil, npr. **amfetamina in tricikličnih antidepresivov**. Ob hkratnem jemanju velikih odmerkov askorbinske kisline in estrogenov (etinilestradiola) se lahko zvečajo plazemske koncentracije estrogenov.
- Askorbinska kislina lahko vpliva na proces absorpcije in metabolizem prvega prehoda **propranolola**, zato lahko zmanjša njegovo plazemsko koncentracijo.
- 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).

Laboratorijski testi

Paracetamol lahko vpliva na nekatere izvide laboratorijskih preiskav. Pri nekaterih metodah merjenja so lahko izvidi 5-hidroksiindolocetne kisline v seču lažno pozitivni, pri metodah merjenja sečne kisline preko fosfovolframove kisline pa so lahko lažno zvišane koncentracije sečne kisline.

Pri elektrokemijskih metodah določanja glukoze v krvi so lahko zvišane ravni glukoze lažno pozitivne.

Askorbinska kislina kot učinkovit reducent lahko moti posamezne laboratorijske teste, ki temeljijo na procesu oksidacije oz. redukcije (npr. določanje glukoze v krvi).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov o uporabi paracetamola 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.

Podatkov iz kontroliranih raziskav o morebitnih teratogenih učinkih kombinacije obeh učinkovin ni na voljo, zato uporaba zdravila LEKADOL PLUS C, predvsem v prvem trimesečju nosečnosti, ni priporočljiva.

Dojenje

Paracetamol in askorbinska kislina prehajata skozi posteljico in v materino mleko. Na splošno velja, da se zdravilo LEKADOL PLUS C ne uporablja med dojenjem, razen če tako svetuje zdravnik. Količina paracetamola, ki se izloči v materino mleko, je premajhna, da bi škodovala dojenemu otroku. Kljub temu se zdravilo daje le, če je to nujno potrebno in le v terapevtskih odmerkih.

Plodnost

Podatkov iz kontroliranih raziskav o vplivu na plodnost kombinacije obeh učinkovin ni na voljo. Predklinične študije s paracetamolom v priporočenih odmerkih niso pokazale posebnega tveganja na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja:

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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Paracetamol

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redko: hemolitična anemija.

Zelo redko: v literaturi so opisani posamezni primeri agranulocitoze, levkopenije, trombocitopenije in pancitopenije.

Bolezni imunskega sistema

Redko: alergijske reakcije (lahko tudi astmatični napad), zaradi katerih je treba zdravljenje ustaviti, in znaki anafilaktične reakcije.

Zelo redko: bolj obširne preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja, znojenje, navzea, padec krvnega tlaka, ki se stopnjuje do šoka).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: zlatenica in povečana aktivnost jetrnih transaminaz.

Zelo redko: toksična jetrna okvara je povezana s prevelikimi odmerki in/ali z dolgotrajnim jemanjem paracetamola.

Bolezni sečil

Zelo redko: toksična analgetična nefropatija je povezana z dolgotrajnim jemanjem prevelikih odmerkov paracetamola.

Bolezni kože in podkožja

Redki: pruritus, kožni izpuščaji, eritem ali koprivnica.

Zelo redki: zelo redko so poročali o primerih resnih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: bronhospazem pri bolnikih, ki so preobčutljivi na acetilsalicilno kislino ali druge nesteroidne antirevmatike (analgetična astma).

Askorbinska kislina

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost: Veliki odmerki askorbinske kisline lahko pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza povzročijo hemolizo.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: Veliki odmerki askorbinske kisline lahko porušijo ravnotežje vode in elektrolitov, zavrejo aktivnost kobalamina in povzročijo ponovni pojav skorbuta.

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: glavobol in nespečnost.

Žilne bolezni

Neznana pogostnost: pordelost kože.

Bolezni prebavil

Neznana pogostnost: navzea, bruhanje, zgaga, trebušni krči in driska, ki se lahko pojavi pri odmerkih, ki so večji od 1 g na dan.

Bolezni sečil

Pogosto: oksalurija in kasneje lahko tudi kalcijevi oksalatni ledvični kamni (pri velikih dnevni odmerkih).

Neznana pogostnost: blago zvečanje diureze pri odmerkih, ki so večji od 600 mg.

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

Znaki prevelikega odmerjanja

Pri jemanju paracetamola obstaja tveganje za zastrupitev, predvsem pri starejših ljudeh, dojenčkih, pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, kronično podhranjenih bolnikih in pri kroničnem alkoholizmu ter pri sočasnem jemanju zdravil, ki inducirajo jetrne encime. V teh primerih preveliko odmerjanje paracetamola lahko vodi v smrt.

Toksičnost *paracetamola* se lahko pojavi, če bolnik zaužije prevelik odmerek paracetamola naenkrat ali v ponavljajočih odmerkih (6 do 10 g na dan, 1 do 2 dni). Pri prevelikem odmerjanju paracetamola nastanejo velike količine njegovega presnovka N-acetil-p-benzokinonimina, ki se veže na glutation in tako izčrpa njegove zaloge. Presnovek se zato veže na sulfhidrilne skupine celičnih elementov in poškoduje jetrne celice. Presnovna acidoza in encefalopatija, ki se utegneta pojaviti, lahko povzročita komo in smrt.

Preveliki odmerki zdravila lahko povzročijo v prvih 12 do 24 urah navzeo, bledico, bruhanje, znojenje ali zaspanost. V 12 do 48 urah po zaužitju prevelikih odmerkov paracetamola so zvišane koncentracije jetrnih transaminaz (AST, ALT), laktat-dehidrogenaze in bilirubina, zveča se tudi protrombinski čas.

Dva dneva po prevelikem odmerjanju so lahko bolečine v trebuhu prvi znak jetrne okvare.

Tretji dan po prevelikem odmerjanju pa se lahko pojavijo znaki: izguba apetita, vedno večja zmedenost, napredujoča zlatenica, krvavitev iz prebavil.

Jetrna nekroza, ki je odvisna od velikosti odmerka, je najresnejši toksični učinek, ki je povezan s prevelikim odmerjanjem paracetamola in se lahko konča s smrtjo.

Klinični simptomi hepatotoksičnosti so običajno vidni po dveh dneh, najbolj pa so izraženi po treh do štirih dneh.

Posledica prevelikega odmerjanja paracetamola, tudi če ni hude hepatotoksičnosti, je lahko tudi akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo.

V primeru prevelikega odmerjanja paracetamola so opazili tudi srčnomišične nepravilnosti in pankreatitis.

Za preprečitev prevelikega odmerjanja paracetamola je pomembno tudi preveriti, katera zdravila bolnik še uživa in ali katero od njih vsebuje tudi paracetamol.

Preveliki odmerki *askorbinske kisline* lahko povzročijo nastanek ledvičnih kamnov, navzeo, vnetje želodčne sluznice in drisko.

Pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza lahko uživanje velikih odmerkov askorbinske kisline povzroči hemolizo.

Nujni ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Prvi ukrep je takojšen prevoz v bolnišnico. Obravnava bolnika, ki je zaužil preveliko količino zdravila, je odvisna od ocene tveganja za hepatotoksičnost.

Če je bolnik zaužil zdravilo pred kratkim, je treba izzvati bruhanje, mu izprati želodec (v prvi uri po zaužitju) in dati aktivno oglje, saj se tako zmanjša absorpcija iz prebavil.

Zdravljenje zastrupitve s paracetamolom je simptomatsko: nadzorovati je treba bolnikovo dihanje ter mu dajati tekočino in elektrolite.

Glavna kriterija pri izboru zdravljenja sta podatek o potencialno toksičnem odmerku, ki ga je bolnik zaužil, in stopnja toksičnosti. Za oceno hepatotoksičnosti je treba štiri ure po zaužitju zdravila začeti meriti koncentracije paracetamola v serumu. Orientacijsko stopnjo toksičnosti pri akutnem zaužitju prevelikih odmerkov paracetamola določimo iz Rumack-Matthew nomograma odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja. V primeru zastrupitve zaradi kroničnega prekomernega uživanja paracetamola nomogram ni uporaben pri določanju prognoze.

Antidot

Kot antidota pri prevelikem odmerjanju *paracetamola* se uporabljata N-acetilcistein in metionin.

Zdravljenje je učinkovito, če ga začnemo v prvih osmih urah po zaužitju paracetamola. Začetni intravenski odmerek acetilcisteina v prvih 8 urah je 150 mg/kg telesne mase (20-odstotna raztopina v 200 ml 5-odstotne glukoze). Infundiranje traja 15 minut. Sledi intravenska infuzija: v 4 urah dobi bolnik 50 mg acetilcisteina/kg telesne mase (v 500 ml 5-odstotne glukoze) in nato v 10 urah še 100 mg/kg telesne mase (v 1000 ml 5-odstotne glukoze). Po 12 urah se lahko preide na peroralno dajanje acetilcisteina. Acetilcistein lahko v določeni meri pri daljši uporabi zagotavlja zaščito do 48 ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Anilidi, paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov
Oznaka ATC: N02BE51

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol) je učinkovit analgetik in antipiretik. V primerjavi z nesteroidnimi antirevmatiki nima neželenih učinkov na prebavila.

Uporaba paracetamola je pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate ali imajo razjedo želodca ali dvanajstnika v anamnezi, varnejša od uporabe acetilsalicilne kisline. V nasprotju z drugimi zdravili iz skupine analgetikov je protivnetno delovanje paracetamola šibko in klinično nepomembno.

Paracetamol deluje antipiretično tako, da zavira nastajanje prostaglandinov v hipotalamusu.

Mehanizem osrednjega analgetskega delovanja je kompleksen: temelji na zaviranju nastajanja prostaglandinov in interakciji serotoninskega in opioidnega sistema.

Askorbinska kislina je v vodi topen vitamin (vitamin C). V farmakodinamičnih študijah so ugotovili, da je nujno potrebna za normalno delovanje organizma. Nujna je za sintezo kolagena in drugih znotrajceličnih sestavin kože, hrustanca, zob in kosti ter za normalno delovanje mikrosomov in pretvorbo dopamina v noradrenalin. Aktivacija amidacije s pomočjo vitamina C pa je nujna pri sintezi oksitocina, antidiuretskega hormona in holecistokinina. Vitamin C pomaga vzdrževati celovitost endotelijske stene. Vitamin C sodeluje tudi pri nastajanju folata, vendar njegova natančna vloga v eritropoezi še ni pojasnjena. Zvečano potrebo organizma po vitaminu C pri zvišani temperaturi, vnetju in med nosečnostjo povezujejo z osnovno lastnostjo tega vitamina, da povzroča redukcijo prostih radikalov. Različne predklinične raziskave so pokazale, da deluje askorbinska kislina imunomodulacijsko na humoralno in nespecifično imunost pri vnetnih procesih. Prav tako so v predkliničnih raziskavah preučevali njeno antioksidacijsko delovanje.

Ker človeško telo ne proizvaja askorbinske kisline, jo je nujno vnašati v telo s hrano. Pomanjkanje vitamina C lahko povzroči bolezensko stanje, skorbut.

Ugotovili so, da povzroči hkratna uporaba paracetamola in soli vitamina C pri miših boljši (askorbilstearat) ali enak (askorbilpalmitat) antipiretični učinek kakor jemanje samega paracetamola.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol se iz prebavil absorbira hitro in skoraj popolnoma. Plazemska koncentracija je največja že 30 do 60 minut po zaužitju. Biološka uporabnost paracetamola je 88 ± 15 %. Učinkovite terapevtske plazemske koncentracije za protibolečinsko in antipiretično delovanje so 10–20 mg/l, toksične koncentracije pa so višje od 300 mg/l. Pri peroralni uporabi 500-miligramskega odmerka paracetamola je njegova biološka uporabnost 70-odstotna, po uporabi 1 do 2 g pa 90-odstotna.

Po peroralnem jemanju se *askorbinska kislina* iz zgornjega dela tankega črevesja hitro absorbira. Manjše količine askorbinske kisline se prek črevesne stene prenašajo z aktivnim transportom, večje količine pa s pasivno difuzijo. Hitrost in količina absorpcije sta odvisni od odmerka zdravila in zasičenja. Pri dnevnem odmerku 180 mg je absorpcija 80- do 90-odstotna, pri dnevnem odmerku 1 g je 50- do 75-odstotna, pri odmerkih 1 do 5 g/dan pa se absorpcija zmanjša na 15 do 25 %.

Paracetamol ne ovira absorpcije vitamina C in obratno.

Porazdelitev

Paracetamol se po telesu porazdeli hitro in enakomerno. Njegov porazdelitveni volumen v tkivih je 1 l/kg. Paracetamol prehaja skozi placento in krvno-možgansko pregrado; največjo koncentracijo doseže v 2 do 3 urah po zaužitju.

V materino mleko se izloči 0,1 do 1,85 % odmerka, ki ga je zaužila doječa ženska. Na plazemske beljakovine se pri normalnih koncentracijah veže 10 do 30 %, po prevelikem odmerjanju pa do 50 %.

Serumska koncentracija *askorbinske kisline* je največja približno 2 do 3 ure po zaužitju. Normalna serumska koncentracija askorbinske kisline je 10 mg/l, ljudje s hipovitaminozo imajo v plazmi manj kot 6 mg/l vitamina C, ljudje s klinično izraženim skorbutom pa manj kot 2 mg/l. Askorbinska kislina se enakomerno porazdeli po telesu. Prehaja skozi placento in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Paracetamol se v organizmu presnovi po dveh poteh. Večinoma se presnovi v jetrih in konjugira z glukuronsko kislino (60 %), sulfatom (30 %) in cisteinom (3 %). Manjše količine paracetamola presnavlja encim citokromoksidaza P450. Nastane aktivni presnovek N-acetil-benzokinonimin, ki se veže z glutationom in izloči kot merkapturna kislina ali pa se veže na cistein. Če so tudi te zaloge izčrpane, se aktivni presnovek veže na sulfhidrilno skupino v jetrnih celicah in povzroči njihovo okvaro. Pri bolnikih, ki jemljejo odmerke, večje kot 150 mg/kg, in že imajo jetrno okvaro, poteka presnova paracetamola prek citokromoksidaze.

Askorbinska kislina se v jetrih presnovi v dehidroaskorbinsko kislino in oksalno kislino ter delno v 2-sulfat-askorbinsko kislino.

Izločanje

Plazemska razpolovna doba terapevtskih odmerkov paracetamola je $2 \pm 0,4$ ure. V 24 urah se s sečem v obliki presnovkov izloči 85 % paracetamola in samo 1 % v nespremenjeni obliki. Tako se 60 do 80 % odmerka izloči v obliki konjugata z glukuronsko kislino ali sulfatom (20 do 30 %), manj kot 3 % se izloči konjugiranega s cisteinom, 1 % pa se ga izloči v nespremenjeni obliki. Plazemski očistek pri zdravih odraslih, ki so normalno teži, je $5,0 \pm 1,4 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, zmanjša se pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, poviša pa pri debelosti, nosečnicah in bolnikih s hipertiroidizmom. Z žolčem se izloči zelo malo paracetamola.

Vsi presnovki *askorbinske kisline* se izločijo skozi ledvice. Kadar so dnevni odmerki askorbinske kisline večji od dnevnih potreb, se presežek izloči v nespremenjeni obliki s sečem in blatom. Dnevni odmerki do 3 g se izločajo pretežno s sečem, večji pa z blatom. Biološka razpolovna doba askorbinske kisline (500 mg) je 14 dni, za odmerek 1 g pa 13 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri priporočenih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aroma limone,
levomentol,
manitol (E421),
sukraloza (E955),
maltodekstrin,
kinolinsko rumeno (E104),
citronska kislina (E330).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10, 20 ali 30 vrečicami (papir/PE/Al/PE in PET-Al-PE) s 5 g zrnca za peroralno raztopino.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/00/00886/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 7. 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.2.2023