

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Daleron 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg paracetamola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 14 mg formaldehid kazeina, oziroma 0,007–0,056 mg formaldehida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Daleron lajšajo blage do zmerne bolečine:

- glavobol,
- zobobol,
- bolečine ob menstruaciji,
- mišične in revmatske bolečine,
- bolečine po poškodbah in
- kooperativne bolečine po zdravniških in zobozdravniških posegih.

Pri prehladnih in gripoznih obolenjih tablete Daleron blažijo bolečine v mišicah in sklepih ter znižujejo povišano temperaturo, ki spremlja različne bakterijske in virusne okužbe.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, stari 6 let in več

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke, starejše od 12 let, je 1 do 2 tableti. Priporočeni odmerek za otroke, stare od 6 do 12 let, je ½ tablete do 1 tableta. Presledek med posameznimi odmerki naj bo vsaj 4 ure. Največji dnevni odmerek paracetamola je 4 g (8 tablet). Največji dnevni odmerek za otroke, stare od 6 do 12 let, je 2 g (4 tablete). Priporočenih odmerkov ni dovoljeno prekoračiti.

Za odrasle je trajanje samozdravljenja pri indikaciji bolečine največ sedem (7) dni, pri zniževanju povišane telesne temperature pa tri (3) dni.

Za otroke stare od 6 do 12 let pa je trajanje samozdravljenja pri indikaciji bolečine največ pet (5) dni, pri zniževanju povišane telesne temperature pa tri (3) dni.

Za samozdravljenje so namenjena le pakiranja z največ 56 tabletami paracetamola.

Otroci, mlajši od 6 let

Otroci, mlajši od 6 let, zdravila ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Suspenzija Daleron vsebuje paracetamol v odmerkih, ki so primerni za otroke, mlajše od 6 let.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je zdravilo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je zdravilo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Starejšim odmerka ni treba prilagajati.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

Bolniki s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze v rdečih krvničkah.

Bolniki s hudimi jetrnimi ali ledvičnimi okvarami.

Bolniki z virusnim hepatitisom.

Otroci, mlajši od 6 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z blago ali zmerno zmanjšanim jetrnim ali ledvičnim delovanjem smejo jemati tablete Daleron le pod zdravnikovim nadzorom.

Pri bolnikih s pomanjkanjem glutaciona, npr. pri bolnikih, ki so močno podhranjeni, anoreksični, imajo nizek indeks telesne mase, kronično prekomerno uživajo alkohol ali imajo sepso, so ob jemanju največjih terapevtskih odmerkov paracetamola poročali o primerih okvare/odpovedi jeter. Pri teh bolnikih dolgotrajna uporaba in največji odmerki niso priporočljivi zaradi tveganja za pojav toksičnih reakcij na jetrih, zato je treba paracetamol uporabljati v najmanjših še učinkovitih odmerkih.

Pri bolnikih s pomanjkanjem glutaciona lahko uporaba paracetamola poveča tveganje za metabolno acidozo.

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, sepso, 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.

Pri dolgotrajni uporabi katerih koli analgetikov za zdravljenje glavobola se lahko glavoboli poslabšajo in pojavijo pogosteje (glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil). Če se pojavi takšna situacija ali obstaja sum nanjo, mora bolnik zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih, ki imajo kljub redni uporabi analgetikov (ali zaradi nje) pogoste ali vsakodnevne glavobole, je treba posumiti na glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil.

Tablet Daleron naj bolnik ne jemlje dlje, kot je za zdravljenje nujno potrebno. Če trajajo bolezenski znaki dlje (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje), naj o poteku nadaljnega zdravljenja presodi zdravnik.

Formaldehid

Zdravilo Daleron vsebuje formaldehid, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Ob dolgotrajni in redni uporabi paracetamol krepi delovanje varfarina in povečuje nevarnost krvavitev.
- Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in holestiraminom se zmanjša absorpcija paracetamola (zmanjšan učinek paracetamola).
- Metoklopramid in domperidon povečujeta absorpcijo paracetamola.
- Sočasno jemanje paracetamola in nesteroidnih protivnetnih učinkovin povečuje ledvično okvaro.
- Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in kloramfenikolom se razpolovni čas kloramfenikola lahko podaljša do petkrat.
- Verjetnost pojava toksičnih učinkov se lahko poveča ob sočasni uporabi učinkovin, ki povzročajo indukcijo jetrnih encimov, kot so antiepileptiki, barbiturati, rifampicin in šentjanževka.
- Salicilamid podaljšuje čas izločanja paracetamola, kar vodi do kopičenja slednjega in s tem do povečane tvorbe toksičnih presnovkov.
- Sočasnega jemanja tablet Daleron z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, ne priporočamo.
- Sočasno jemanje paracetamola in alkohola lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola.
- Probenecid zmanjša očistek paracetamola za skoraj 50 %, zato lahko med sočasnim zdravljenjem odmerki paracetamola razpolovimo.
- 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).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, nosečnice lahko jemljejo zdravilo samo po zdravnikovem priporočilu in čim krajši čas, po možnosti samo posamezne odmerke.

Dojenje

Terapevtski odmerki tega zdravila se lahko uporabljajo med dojenjem. Paracetamol se sicer izloča v materino mleko, a pri uporabi priporočenih odmerkov količine niso klinično pomembne. Glede na razpoložljive objavljene podatke dojenje ni kontraindicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu paracetamola na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daleron nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s paracetamolom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10\ 000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema.

Zelo redki: agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, hemolitična anemija.

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije, zlasti kožni izpuščaji, srbenje in koprivnica.

Zelo redki: angioedem, anafilaksija.

Bolezni živčevja

Redki: utrujenost.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: bronhospazem (analgetična astma) pri bolnikih, občutljivih na acetilsalicilno kislino in nesteroidna protivnetna zdravila.

Bolezni prebavil

Redki: slabost.

Zelo redki: driska in bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: zlatenica, pankreatitis, povečana aktivnost jetrnih encimov, okvara jeter.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Bolezni sečil

Zelo redki: Med dolgotrajnim zdravljenjem ni mogoče izključiti možnosti okvare ledvic (glejte poglavje 4.4).

Preiskave

Redki: povečana serumska koncentracija kreatinina.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti in takoj poiskati zdravniško pomoč.

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

Zlasti pri starejših bolnikih, majhnih otrocih, bolnikih z boleznijo jeter, kroničnih alkoholikov, kronično podhranjenih bolnikih, bolnikih s pomanjkanjem glutaciona (npr. pri sepsi) in bolnikih, ki

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

jemljejo zdravila, ki inducirajo jetrne encime, lahko pride do zastrupitve.

Zaužitje enkratnega odmerka > 6 g paracetamola pri odraslih ali > 150 mg/kg telesne mase pri otrocih lahko povzroči odpoved jeter, zaradi katere je lahko potrebna presaditev jeter ali zaradi katere lahko pride do smrti. Podobno lahko preveliko odmerjanje paracetamola zaradi velikega skupnega odmerka v daljšem časovnem obdobju povzroči ireverzibilno odpoved jeter. Poročali so o akutnem pankreatitisu, običajno v povezavi z okvaro jeter in hepatotoksičnostjo.

Simptomi

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem kažejo, da se klinični simptomi okvare jeter navadno pojavijo 24- 48 ur po zaužitju in dosežejo maksimum po 4–6 dneh. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola so navzea, bruhanje, anoreksija, bledica in bolečine v trebuhu, ki se navadno pojavijo v 24 urah po zaužitju. Bolečine v trebuhu so lahko prvi znak okvare jeter; običajno se pojavijo po 24 do 48 urah, včasih pa šele 4 do 6 dni po zaužitju. Okvara jeter je običajno največja 72 do 96 ur po zaužitju, lahko pa se nadaljuje, če ne začnemo z ustreznim zdravljenjem (glejte spodaj). Pojavijo se lahko motnje v presnovi glukoze in metabolna acidoza. Redkeje se lahko pojavi akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo. Poročali so o pojavu aritmije.

Ukrepi:

- takojšnja hospitalizacija;
- pred zdravljenjem prevelikega odmerjanja je treba takoj odvzeti vzorec krvi in izmeriti koncentracijo paracetamola v plazmi;
- hitra odstranitev zaužitega zdravila z izpiranjem želodca, ki mu sledi dajanje aktivnega oglja (adsorbenta) in natrijevega sulfata (laksativa);
- zdravljenje vključuje dajanje antidota N-acetilcisteina (NAC), intravensko ali peroralno, če je to mogoče, prej kot v 10 urah od zaužitja; NAC ima lahko določen varovalni učinek tudi po 10 urah od zaužitja, vendar je v tem primeru potrebno dolgotrajno zdravljenje;
- simptomatsko zdravljenje.

V primeru hujše zastrupitve je treba spremljati dihanje in krvni obtok. Če se pojavijo konvulzije, lahko bolniku damo diazepam.

V vseh primerih prevelikega odmerjanja paracetamola ali suma nanj je pomembno spremljati parametre delovanja jeter, koagulacije in delovanja ledvic, elektrolite, hematologijo, kislinsko-bazični status in EKG. Teste je treba ponavljati v skladu s trenutnimi smernicami, sicer pa glede na podatke o anamnezi bolnika in njegov klinični status.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, anilidi, oznaka ATC: N02BE01.

Paracetamol zavira sintezo prostaglandinov v osrednjem živčnem sistemu. Perifernih učinkov skorajda nima, zato deluje le blago antiflogistično in ima manj neželenih učinkov v prebavilih.

Njegovo antipiretično delovanje je posledica neposrednega delovanja na center za uravnavanje telesne temperature v hipotalamusu. Deluje tako, da prepreči delovanje endogenih pirogenov, verjetno z zaviranjem sinteze prostaglandinov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se paracetamol hitro in popolno absorbira iz prebavil. Največje serumske koncentracije nastopijo v 30 do 120 minutah, odvisno od farmacevtske oblike zdravila.

Analgetični učinek nastopi po 30 minutah do 2 urah in traja 3 do 4 ure. Antipiretični učinek nastopi po

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

2 do 3 urah in traja 6 ur.

Porazdelitev

Biološka uporabnost je približno 80-odstotna. Hitro in dokaj enakomerno se razporedi po telesu. Porazdelitveni volumen je od 0,8 do 1,36 l/kg telesne mase. Na beljakovine se ga veže malo (manj kot 20 %), le pri prevelikem odmerjanju ne (20 do 50 % učinkovine).

Biotransformacija

Paracetamol se presnovi pretežno v jetrih, zelo malo tudi v črevesju in v ledvicah. Osnovna presnovna pot je tvorba konjugatov z glukuronsko in žveplovo kislino.

Pri običajnem odmerjanju so presnovki paracetamola predvsem v obliki sulfatov in glukuronidov, majhen del učinkovine pa se pretvori v N-acetil-p-benzokinonimin, ki je zelo reaktiven presnovek in deluje toksično na jetrne celice. Običajno se hitro veže na celično sestavino glutation in se izloči skozi ledvice v obliki konjugatov. Pri zaužitju prevelikih odmerkov pride do tvorbe večjih količin N-acetil-p-benzokinonimina in ko se zaloge glutaciona porabijo, se presežni toksični presnovki kovalentno vežejo na vitalne celične sestavine in povzročijo akutno hepatično nekrozo.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja je med 1,5 ure in 3 urami (srednja razpolovna doba 2,3 ure).

Pri ostarelih je srednja razpolovna doba v plazmi enaka (2,17 ure), zato odmerka ni potrebno prilagajati. Pri kroničnih stabilnih jetrnih obolenjih lahko paracetamol v terapevtskih odmerkih dajemo varno. Pri bolnikih z jetrno odpovedjo nekateri avtorji priporočajo podaljšanje intervala med posameznimi odmerki.

Paracetamol se v zelo majhni količini (2 do 5 %) v nespremenjeni obliki izloča skozi ledvice, v glavnem pa s sečem v obliki glukuronidov (55 do 60 %) in sulfatov (30 do 35 %). Približno 90 % paracetamola se iz telesa izloči v 24 urah, zelo majhna količina pa z žolčem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po peroralnem dajanju paracetamola so vrednosti LD₅₀ med 295 in 1212 mg/kg telesne mase pri miših in več kot 4 g/kg telesne mase pri podganah. Pri psih so bile LD₅₀ vrednosti po peroralnem dajanju 2404 mg/kg telesne mase, letalni odmerek po intravenskem dajanju pa je znašal približno 826 mg/kg telesne mase. Dolgotrajno dajanje zelo velikih odmerkov paracetamola (1 do 7 g/kg telesne mase/dan) je pri laboratorijskih živalih povzročilo poškodbe jeter in ledvic. Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo. Mutagenega in kancerogenega učinka paracetamola niso ugotovili.

Predklinične učinke paracetamola so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
povidon
smukec (E553b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)
formaldehid kazein
kalijev sorbat (E202)

6.2 Inkompatibilnosti

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC-folija, Al-folija): 12 tablet (2 pretisna omota po 6 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC-folija, Al-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC-folija, Al-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC-folija, Al-folija): 60 tablet (10 pretisnih omotov po 6 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC-folija, Al-folija): 90 tablet (15 pretisnih omotov po 6 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC-folija, Al-folija): 500 tablet (50 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/00/00440/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 7. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 9. 2022