

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

LEKADOL direkt 500 mg orodisperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 500 mg paracetamola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: aspartam. Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 40 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Orodisperzibilna tableta.

Bela, okrogla, bikonveksna tableta z obojestransko vdolbino na sredini.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lekadol direkt vsebuje paracetamol, ki je učinkovit analgetik in antipiretik. Paracetamol ne draži želodčne sluznice, zato ga lahko uporabljajo tudi bolniki z želodčnimi težavami ter rano na želodcu in dvanajstniku. Zdravilo Lekadol direkt ne vsebuje sladkorja (saharoze), zato ga lahko jemljejo tudi sladkorni bolniki.

Zdravilo Lekadol direkt se jemlje pri:

- blagih do zmerno hudih bolečinah (glavobol, zobobol, bolečine med menstruacijo),
- bolečinah pri poškodbah ter po zdravniških in zobozdravniških posegih,
- bolečinah v mišicah in sklepih pri prehladu in gripi,
- revmatskih bolečinah (npr. pri osteoartrozi in bolečinah v križu, ki so nevnetnega izvora),
- zvišani telesni temperaturi, ki spremlja različne bakterijske in virusne okužbe.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Lekadol direkt je namenjeno odraslim in otrokom, starim več kot 10 let in težjim od 33 kg.

##### Odmerjanje

Priporočen posamezni odmerek za **odrasle in mladostnike, stare več kot 12 let**, je 1 ali 2 tableti (500 mg do 1 g paracetamola). Med posameznimi odmerki mora biti najmanj 4 ure presledka. Največji dnevni odmerek je 8 tablet (4 g paracetamola).

**Otroci, stari 10 do 12 let in težji od 33 kg**, lahko dobijo 1 tableto (500 mg paracetamola) v posameznem odmerku. Med odmerki naj bo 6 ur presledka; na dan lahko vzamejo največ 4 tablete (2 g paracetamola).

Če se telesna temperatura po jemanju paracetamola pri odraslih in otrocih v 3 dneh ne zniža, se določi nadaljnji potek zdravljenja.

Odrasli lahko za lajšanje bolečin jemljejo zdravilo največ 7 dni, otroci pa največ 5 dni. Če se v tem času stanje ne izboljša ali pa se celo poslabša, se določi nadaljnji potek zdravljenja.

Priporočenih odmerkov se ne sme preseči.

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter ali ledvic in pri bolnikih z Gilbertovim sindromom je treba dajati zdravilo v manjših odmerkih ali pa v daljših presledkih. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (kreatinski očistek < 10 ml/min (0,17 ml/s)) mora biti med odmerki najmanj 8 ur presledka.

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

Bolnik tableto razpusti v ustih. Orodispersionalne tablete Lekadol direkt se namreč v dotiku s slino v ustih hitro razpustijo, zato jih bolnik lahko zaužije brez vode. Ne sme jih žvečiti; z žvečenjem se namreč poškoduje zaščitni sloj, ki prekriva kristale sicer grenke učinkovine.

Bolnik lahko vzame tableto tudi tako, da jo razpusti v pol kozarca vode in popije nastalo suspenzijo.

Hrana lahko zmanjša absorpcijo zdravila. Priporočljivo je, da bolnik za hitrejši učinek zaužije tableto vsaj 1 uro pred jedjo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila Lekadol direkt ne smejo jemati bolniki:

- ki so preobčutljivi na paracetamol ali katero koli pomožno snov zdravila, navedeno v poglavju 6.1.
- s hujšo jetrno insuficienco (Child-Pugh  $\geq$  9),
- s fenilketonurijo; zdravilo Lekadol direkt namreč vsebuje aspartam (E 951), ki je vir fenilalanina.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Previdnost je potrebna:

- pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh < 9); pri daljšem jemanju zdravila je treba preverjati izvide jetrnih testov.
- pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, če dalj časa jemljejo večje odmerke paracetamola (glejte poglavje 4.2).
- pri alkoholikih in ljudeh, ki vsak dan zaužijejo večje količine alkohola; sočasno pitje alkoholnih pijač in jemanje paracetamola lahko zveča 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 ravnijsko 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.

- Zdravilo je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza v krvi; v posameznih primerih se je pojavila hemoliza.
- 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.

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.

Paracetamol je treba previdno dajati bolnikom s hemolitično anemijo ali dehidriranim bolnikom.

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.

Zdravilo vsebuje aspartam (E951), ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo. Ti bolniki ne smejo jemati zdravila (glejte poglavje 4.3).

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- **Zdravila, ki inducirajo jetrne encime (npr. antiepileptiki: fenitoin, fenobarbital in karbamazepin)**, lahko ob sočasnem jemanju terapevtskih odmerkov paracetamola povzročijo okvare jeter zaradi njegove zvečane pretvorbe v hepatotoksične presnovke.
- 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.
- **Rifampicin** lahko zveča hepatotoksičnost paracetamola.
- Paracetamol podaljša razpolovno dobo **kloramfenikola** in s tem zveča njegovo toksičnost.
- Dolgotrajno jemanje paracetamola in **acetilsalicilne kisline ter drugih analgetikov in antipiretikov** zaradi zvečane nevarnosti nastanka nefropatije in ledvične papilne nekroze ni priporočljivo.
- **Salicilamid** podaljša razpolovno dobo izločanja paracetamola.
- Med sočasnim jemanjem paracetamola in **nefrotoksičnih zdravil** se zveča 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.
- Pri **alkoholiki** in ljudeh, ki uživajo **večje količine alkohola**, hkrati jemanje paracetamola zveča nevarnost nastanka jetrnih okvar in nevarnost za krvavitve v želodcu.

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).

#### Laboratorijske preiskave

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.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### **Nosečnost**

Paracetamol prehaja skozi posteljico. Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak pri otroku, niti na toksičnost za plod/zarodek. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, kljub temu pa naj nosečnice jemljejo zdravilo v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Varnost uporabe paracetamola sočasno z drugimi zdravili med nosečnostjo ni dokazana.

### **Dojenje**

Na splošno velja, da se zdravilo Lekadol direkt ne uporablja med dojenjem, razen če tako svetuje zdravnik. Paracetamol se izloča v materino mleko. 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.

## 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:  $< 1/10.000$ , vključno s tistimi, katerih pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Redki: hemolitična anemija.

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

#### *Bolezni imunskega sistema*

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

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

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: zlatenica in zvečana aktivnost jetrnih transaminaz.

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

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: bronhospazem pri bolnikih s preobčutljivostjo na acetilsalicilno kislino in druge nesteroidne antirevmatike (NSAR) (analgetična astma).

#### *Bolezni sečil*

Zelo redki: 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)).

#### 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, bolnikih z boleznimi jeter, 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 se 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 in 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.

### **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 preteklo od zaužitja. V primeru zastrupitve zaradi kroničnega prekomernega uživanja paracetamola nomogram ni uporaben pri določanju prognoze.

### **Antidot**

Antidota sta acetilcistein ali metionin.

Acetilcistein se uporablja peroralno ali intravensko (infuzija). 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. FARMAKOLOŠKI PODATKI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol) je učinkovit analgetik in antipiretik. Njegova analgetska in antipiretična učinkovitost je tolikšna kot pri acetilsalicilni kislini. Pomembno je predvsem, da ne draži želodčne sluznice.

Paracetamol je za bolnike, ki dobivajo antikoagulantna zdravila ali imajo razjedo želodca ali dvanajstnika v anamnezi, bolj varen kot acetilsalicilna kislina.

V nasprotju z drugimi zdravili iz te 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.

Klinične raziskave pri otrocih so pokazale, da je paracetamol v terapevtskem odmerku učinkovito in varno zdravilo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Paracetamol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 30 do 60 minutah po zaužitju. Biološka razpoložljivost paracetamola je  $88 \pm 15$  %. Razpolovni čas v plazmi po terapevtskih odmerkih paracetamola je  $2 \pm 0,4$  ure. Učinkovite terapevtske plazemske koncentracije za protibolečinsko in antipiretično delovanje so 10–20 mikrogramov/ml, toksične koncentracije pa so višje od 300 mikrogramov/ml.

### 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.

Pri peroralni uporabi 500-miligramskega odmerka paracetamola je njegova biološka uporabnost 70-odstotna, po uporabi 1 do 2 g pa 90-odstotna.

Na plazemske beljakovine se pri normalnih koncentracijah veže 10 do 30 % paracetamola, po prevelikem odmerjanju pa do 50 %.

### Biotransformacija

Paracetamol se v organizmu presnovi po dveh poteh. Večinoma se presnovi v jetrih in konjugira z glukuronsko kislino (60 %), sulfatom (35 %) in cisteinom (3 %).

Manjše količine paracetamola presnavlja encim citokromoksidaza P450. Pri tem nastane aktivni presnovek N-acetilbenzokinonimin, ki se veže z glutationom in se 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 telesne mase, in že imajo jetrno okvaro, se paracetamol presnavlja prek citokromoksidaze.

Zaradi intenzivne presnove je razpolovna doba paracetamola kratka, približno 2 uri.

### Izločanje

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 teški, je  $5,0 \pm 1,4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $0,083 \pm 0,023 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) zmanjša se pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, poviša pa pri debelosti, nosečnicah in bolnikih s hipertiroidizmom.

Z žolčem se izloči zelo malo paracetamola.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti zdravila

#### Toksičnost enkratnega odmerka

V študiji akutne toksičnosti, kjer so podganam dajali odmerke do 7 g/kg telesne mase, je bila LD<sub>50</sub> za podgane po peroralnem dajanju med 3,0 in 4,5 g/kg. Preživele živali so opazovali 1 mesec. Prvi dan po aplikaciji so ugotovili apatijo, slab odziv na dražljaje, iztegnjenost repa, tremor, bledico in pogin zaradi prenehanja dihanja. Pri podganah, ki so preživele 7 dni, je bila ugotovljena jetrna nekroza, degenerativne spremembe na tubulih ledvic, arteriolah in pankreasu. Po 30 dneh po zastrupitvi s paracetamolom so se pri preživelih podganah telesna masa in biokemični parametri povrnili v normalne meje.

#### Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V 12 tedenski študiji na živalih, ki so prejemale odmerke 309, 618 ali 1237 mg/kg/dan, so proučevali subakutno toksičnost paracetamola. Pri odmerkih paracetamola 309 in 618 mg/kg/dan je bilo ugotovljeno nesignifikantno zmanjšanje telesne mase. Vrednost bilirubina in transaminaz se je rahlo zvečala pri živalih, ki so prejemale najvišje odmerke paracetamola, medtem ko se je raven beljakovin in telesna masa znižala.

#### Genotoksičnost, kancerogenost in toksični vpliv na sposobnost razmnoževanja

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti (*in vitro* ter *in vivo* študije) in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

bazični butilmetakrilat kopolimer  
30-odstotna disperzija poliakrilata  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
manitol (E421)  
krospovidon  
aspartam (E951)  
aroma črnega ribeza  
magnezijev stearat (E572)

### 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

- pretisni omot iz poliamid/Alu/PVC in Alu folije
- škatla s 6 (1 x 6) ali 12 (2 x 6) orodisperzibilnimi tabletami v pretisnem omotu



**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 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/92/00885/007-008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 10. 2007

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 05. 2022