

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEKADOL 40 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 40 mg paracetamola.

Polna (5-mililitrska) brizga za peroralno dajanje vsebuje 200 mg paracetamola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje 0,68 mg/ml metilparahidroksibenzoata (E218), 0,12 mg/ml propilparahidroksibenzoata (E216) in 500 mg/ml saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Viskozna bela do skoraj bela tekočina homogenega videza z značilnim okusom in vonjem po pomaranči. Vrednost pH je 5,0–6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LEKADOL je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do zmerne bolečine (npr. glavobola, zobobola in dismenoreje) in/ali povišane telesne temperature.

Zdravilo LEKADOL je indicirano pri dojenčkih (starejših od 3 mesecev), otrocih, mladostnikih in odraslih (vključno s starejšimi).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija (dojenčki starejši od 3 mesecev, otroci in mladostniki mlajši od 18 let)

Nujno je treba upoštevati navodila za odmerjanje zdravila LEKADOL glede na telesno maso otroka in tako izbrati ustrezn odmerek v mililitrih peroralne suspenzije.

Priporočeni enkratni odmerek zdravila je običajno 10–20 mg paracetamola/kg telesne mase.

Največjega dnevnega odmerka 60 mg paracetamola/kg telesne mase se ne sme preseči. Enkratne odmerke se lahko odmerja v presledkih na 6-8 ur, do 3- do 4- krat na dan, ob upoštevanju da največji dnevni odmerek ni presežen.

Za odmerjanje na primer 15 mg paracetamola na kilogram telesne mase do 4-krat na dan (presledek najmaj 6 ur) upoštevajte navodila, kot sledi spodaj:

Telesna masa	Enkratni odmerek (do 4- krat na dan)		Največji dnevni odmerek (v 24 urah) (60 mg paracetamola/kg telesne mase)	
	Odmerek paracetamola (mg)	Volumen zdravila LEKADOL peroralna suspenzija	Odmerek paracetamola (mg)	Volumen zdravila LEKADOL peroralna suspenzija
4 kg	60 mg	1,5 ml	240 mg	6,0 ml
5 kg	70 mg	1,75 ml	300 mg	7,5 ml
6 kg	90 mg	2,25 ml	360 mg	9,0 ml
7 kg	100 mg	2,5 ml	420 mg	10,5 ml
8 kg	120 mg	3,0 ml	480 mg	12,0 ml
9 kg	130 mg	3,25 ml	540 mg	13,5 ml
10 kg	150 mg	3,75 ml	600 mg	15,0 ml
11 do 12 kg	160 do 180 mg	4,0 do 4,5 ml	660 do 720 mg	16,5 do 18,0 ml
13 do 15 kg	190 do 220 mg	4,75 do 5,5 ml	780 do 900 mg	19,5 do 22,5 ml
16 do 18 kg	240 do 270 mg	6,0 do 6,75 ml	960 do 1080 mg	24,0 do 27,0 ml
19 do 21 kg	280 do 310 mg	7,0 do 7,75 ml	1140 do 1260 mg	28,5 do 31,5 ml
22 do 25 kg	330 do 370 mg	8,25 do 9,25 ml	1320 do 1500 mg	33,0 do 37,5 ml
26 do 29 kg	390 do 430 mg	9,75 do 10,75 ml	1560 do 1740 mg	39,0 do 43,5 ml
30 do 32 kg	450 do 480 mg	11,25 do 12,0 ml	1800 do 1920 mg	45,0 do 48,0 ml
33 do 50 kg	500 mg	12,5 ml	2000 mg	50 ml
več od 50 kg	500 do 750 mg	12,5 do 18,75 ml	3000 mg	75 ml

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg paracetamola.
5 ml peroralne suspenzije vsebuje 200 mg paracetamola.

Pri otrocih, mlajših od 3 mesece, se paracetamol lahko uporablja le po nasvetu zdravnika.

Pri otrocih s telesno maso manjšo od 7 kg (6 mesecev starosti) je treba razmisliti o uporabi svečk, če so te na voljo, razen v primerih, ko uporaba te farmacevtske oblike zdravila ni mogoča zaradi zdravstvenega stanja (npr. driska).

Odrasli (stari 18 let in več), vključno s starejšimi

Priporočeni enkratni odmerek je 500 mg do 1000 mg paracetamola. Zdravilo se lahko ponovno vzame v presledkih 6 do 8 ur. Če je potrebno, je presledek lahko tudi krajši, vendar ne manj kot 4 ure..

Dnevni odmerek zdravila (odmerek v 24 urah) pri odraslih ne sme biti večji od 3 gramov (3.000 mg) paracetamola.

Odrasli

Telesna masa	Enkratni odmerek		Največji dnevni odmerek (v 24 urah)	
	Odmerek paracetamola (mg)	Volumen zdravila LEKADOL peroralna suspenzija v ml	Odmerek paracetamola (mg)	Volumen zdravila LEKADOL peroralna suspenzija v ml
manj kot 50 kg	500 mg	12,5 ml	3000 mg	75 ml
50 kg in več	500 mg do 1000 mg	12,5 do 25 ml	3000 mg	75 ml

Največjega dnevnega odmerka se ne sme preseči zaradi tveganja za resne jetrne okvare (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

V primeru močno zvišane telesne temperature, znakov sekundarne okužbe ali vztrajanja simptomov več kot 2 dni, je treba bolniku/skrbniku svetovati posvet z zdravnikom (glejte poglavje 4.4).

Za otroke, ki tehtajo več kot 40 kg (starejši od 12 let), mladostnike in odrasle je na voljo paracetamol v drugih primernejših farmacevtskih oblikah.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost pri dajanju tega zdravila.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali z Gilbertovim sindromom (družinsko ne-hemolitično zlatenco) je treba odmerek zmanjšati ali podaljšati razmik med odmerki.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali z Gilbertovim sindromom dnevni učinkoviti odmerek ne sme presegati 60 mg paracetamola na kilogram telesne mase na dan (do največ 2 g na dan).

Bolniki z okvaro delovanja ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba paracetamol uporabljati previdno. V primeru hude okvare ledvic (očistek kreatinina pod 10 ml/min) mora biti presledek med odmerki najmanj 8 ur.

Bolniki na dializi: po hemodializi je treba dati vzdrževalni odmerek, vendar ne po peritonealni dializi.

Starejši bolniki

V skladu s farmakokinetičnimi podatki, prilagoditev odmerka ni potrebna, vendar je treba upoštevati, da so starejši bolniki bolj nagnjeni k primerom ledvične in/ali jetrne insuficience.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo LEKADOL je peroralna suspenzija, ki je že pripravljena za uporabo in se lahko vzame s hrano in pijačo.

Uživanje hrane ni vplivalo na učinek zdravila, vendar pa jemanje paracetamola po obrokih lahko zakasni pričetek delovanja.

Steklenico je treba pred uporabo dobro pretresti.

Natančno količino zdravila LEKADOL je treba odmeriti z brizgo, ki je priložena v kartonski škatli.

Brizgo za odmerjanje je treba po uporabi večkrat izprati pod tekočo vodo (jo napolniti z vodo in izprazniti).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dolgotrajna ali pogosta uporaba sta odsvetovani.

V primeru močno zvišane telesne temperature, znakih sekundarne okužbe ali kadar simptomi vztrajajo več kot 2 dni ali se poslabšajo, je treba bolniku/skrbniku svetovati posvet z zdravnikom.

Največjega dnevnega odmerka paracetamola se ne sme preseči.

Enkratni odmerek nekajkratnega največjega dnevnega odmerka lahko hudo poškoduje jetra.

V teh primerih se ne pojavi nezavest, vendar je treba, zaradi tveganja za hude, kasnejše in nepovratne poškodbe jeter, v primeru prevelikega odmerjanja takoj poiskati zdravniško pomoč, čeprav se bolnik počuti dobro (glejte poglavje 4.9).

Dolgotrajna uporaba paracetamola lahko povzroči okvaro ledvic.

Po dolgotrajnem zdravljenju (> 3 mesece) z analgetiki, vsak drugi dan ali pogosteje, se lahko pojavi ali poslabša glavobol. Glavobola, ki ga povzroča pretirana uporaba analgetikov (*MOH – medication-overuse-headache*), se ne sme zdraviti s povečanjem odmerka. V takih primerih je treba ob posvetu z zdravnikom prekiniti uporabo analgetikov.

Nenadna prekinitev po dolgotrajni nepravilni uporabi velikih odmerkov analgetikov lahko povzročita glavobole, utrujenost, bolečine v mišicah, živčnost in vegetativne simptome. Ti odtegnitveni simptomi izginejo v nekaj dneh. Do takrat se je treba izogibati nadaljnji uporabi analgetikov, prav tako pa se jih ne sme začeti znova jemati brez posveta z zdravnikom.

Pri uporabi paracetamola je pri naslednjih bolnikih svetovana previdnost:

- zmerna in huda ledvična okvara,
- jetrna okvara,
- Gilbertov sindrom,
- akutni hepatitis,
- pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze,
- hemolitična anemija,
- zloraba alkohola,
- dehidracija,
- huda podhranjenost,
- bolezni, povezane z zmanjšano ravniyo glutaciona, 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 uporabi paracetamola je potrebna previdnost tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zdravili, ki vplivajo na delovanje jeter (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s paracetamolom bolniki ne smejo uživati alkohola (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za preveliko odmerjanje je večje pri bolnikih z alkoholno boleznijo jeter brez ciroze. Pri kroničnem alkoholizmu je potrebna previdnost. V takih primerih dnevni odmerek ne sme preseči 2 gramov.

Pri astmatičnih bolnikih, ki so občutljivi na acetilsalicilno kislino, je potrebna previdnost, saj so pri uporabi paracetamola poročali o bronhospazmih.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli dnevni odmerek paracetamola 60 mg/kg, kombiniranje z drugim antipiretikom ni upravičeno, razen če zdravilo ni učinkovito.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila LEKADOL

Vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Odmerki, večji od 10 ml peroralne suspenzije, vsebujejo več kot 5 g saharoze na odmerek. To morajo upoštevati sladkorni bolniki.

Vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216). Lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na 25 ml peroralne suspenzije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 25 ml peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Paracetamol se obsežno presnavlja v jetrih, zato lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili, ki se presnavljajo po istih presnovnih poteh ali z zdravili, ki lahko inhibirajo ali inducirajo te presnovne poti. Nekateri njegovi presnovki so hepatotoksični, zato lahko sočasna uporaba z močnimi induktorji encimov (kot so **zdravila za zdravljenje tuberkuloze** rifampicin in izoniazid, nekateri **sedativi** in **antikonvulzivi**, na primer fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) povzroči hepatotoksične reakcije, zlasti pri uporabi velikih odmerkov paracetamola. Hepatotoksičnost paracetamola se lahko stopnjuje s kronično uporabo ali količinsko velikim vnosom alkohola.

V nadaljevanju so navedene nekatere izmed najpomembnejših interakcij, ki vplivajo na uporabo paracetamola:

Sočasna uporaba paracetamola s/z	Možni neželeni učinki
Etilni alkohol (etanol)	Poveča toksičnost paracetamola, možno da s spodbujanjem nastanka hepatotoksičnih produktov paracetamola v jetrih (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba paracetamola s/z	Možni neželeni učinki
antiholinergičnimi zdravili (glikopironium, propantelin)	Lahko zmanjša absorpcijo paracetamola, z možnim zaviranjem učinka zaradi zmanjšane hitrosti praznjenja želodca.
hormonskimi kontraceptivi/estrogeni	Znižajo ravni paracetamola v plazmi, morda prek zaviranja njegovega učinka zaradi morebitnega spodbujanja njegove presnove.
antiepileptiki (fenitoinom, karbamazepinom, barbiturati, kot je fenobarbital)	Zvečana presnova paracetamola v hepatotoksične presnovke zaradi induktorjev encimov, kar zveča tveganje za hepatotoksičnost. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
aktivnim ogljem	Zmanjša absorpcijo paracetamola, če se uporabi hitro po prevelikem odmerku
izoniazidom	Zmanjša očistek paracetamola, lahko pa pride do okrepitve njegovega delovanja in/ali toksičnosti tudi zaradi zaviranja presnove v jetrih.
metoklopramidom in domperidonom	Zveča absorpcijo paracetamola v tankem črevesu zaradi učinkov teh zdravil na praznjenje želodca.
probenecidom	Povzroči približno 2-kratno zmanjšanje očistka paracetamola zaradi zaviranja konjugacije paracetamola z glukuronsko kislino in zato pride do podaljšanja plazemskega razpolovnega časa paracetamola. Pri sočasni uporabi je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka paracetamola.
propranololom	Zveča plazemske ravni paracetamola, verjetno zaradi zaviranja presnove v jetrih.
ionskimi izmenjalnimi smolami (holestiraminom)	Zmanjšajo absorpcijo paracetamola, z možnim zaviranjem učinka. Paracetamol je treba odmerjati eno uro pred ali 4 ure po odmerjanju smole.
rifampicinom	Zveča očistek paracetamola in nastajanje njegovih hepatotoksičnih presnovkov, verjetno zaradi indukcije presnove paracetamola v jetrih.

V nadaljevanju so navedene nekatere izmed najpomembnejših interakcij, ki klinično pomembno vplivajo na uporabo drugih zdravil:

Sočasna uporaba paracetamola s/z	Možni neželeni učinki
peroralnimi antikoagulantami (varfarinom, drugimi kumarini, kot sta acenokumarol, fenprokumon)	Možnost povečanja antikoagulacijskega učinka in zvečanega tveganja za krvavitve pri dolgotrajni uporabi paracetamola, zaradi zaviranja sinteze koagulacijskih faktorjev v jetrih. Dolgotrajna uporaba paracetamola pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antikoagulate lahko poteka le ob rednem spremljanju internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

Sočasna uporaba paracetamola s/z	Možni neželeni učinki
kloramfenikolom	Zvečanje toksičnosti kloramfenikola, verjetno zaradi inhibicije njegove presnove v jetrih.
lamotrigin	Zmanjšanje biološke uporabnosti lamotrigina z možnim zmanjšanjem njegovega učinka, verjetno zaradi indukcije njegove presnove v jetrih.
zidovudin (AZT)	Sočasna uporaba paracetamola in zidovudina (AZT) lahko povzroči nevtropenijo in zveča tveganje okvare jeter. Paracetamol se lahko jemlje sočasno z AZT le, če tako predpiše zdravnik.

Interakcije z diagnostičnimi testi:

Paracetamol lahko vpliva na vrednosti pri naslednjih analitskih določitvah:	Možni učinki:
kri	Zvišanje (biološko) transaminaz (ALT in AST), alkalne fosfataze, amoniaka, bilirubina, kreatinina, laktat-dehidrogenaze (LDH) in sečnine; povišanje (vpliv na test) glukoze, teofilina in sečne kisline. Podaljšanje protrombinskega časa (pri bolnikih z vzdrževalnim zdravljenjem z varfarinom, vendar brez kliničnega pomena). Znižanje (vpliv na test) glukoze pri uporabi metode z oksidazo-peroksidazo.
urin	Lahko se pojavi lažno zvišanje metadrenalina in sečne kisline.
določanje 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v urinu	Paracetamol lahko povzroči lažno pozitivne rezultate pri kvalitativnih presejalnih testih z nitrozonafolnim reagentom. Na kvantitativne teste nima vpliva.
bentiromidni test za ocenjevanje disfunkcije pankreasa	Tako kot bentiromid se tudi paracetamol presnavlja v arilamin, zato se zveča navidezna količina paraaminobenzojske kisline (PABA); uporabo paracetamola je priporočljivo prekiniti vsaj tri dni pred uporabo bentiromida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Velika količina zbranih podatkov pri nosečnicah potrjuje odsotnost malformacijske toksičnosti ali fetoneonatalne toksičnosti. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol med nosečnostjo lahko uporablja, vendar je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in najkrajši možen čas ter z najmanjšo možno pogostostjo odmerjanja.

Dojenje

Po peroralni uporabi se paracetamol izloča v materino mleko, a ne v klinično pomembnih količinah. Do danes še niso poročali o neželenih učinkih na dojenčke. Doječe matere lahko uporabljajo paracetamol, če ne presežejo priporočenega odmerka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paracetamol nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar je treba upoštevati možnost pojava blage somnolence in vrtoglavice kot neželenih učinkov zdravljenja s paracetamolom.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: 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).

Organski sistem	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			hemolitična anemija	trombocitopenija, agranulocitoza, levkopenija, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost, vključno z angioedemom in anafilaksijo (dispneja, hiperhidroza, navzea, znižanje krvnega tlaka, šok)*	
Bolezni živčevja	somnolenca	vrtoglavica, živčnost			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pekoč občutek v žrelu		bronhospazem, pri dovzetnih bolnikih**	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	diareja, bolečina v trebuhu, zaprtje			

Organski sistem	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					zvišane vrednosti jetrnih encimov, zvišanje vrednosti transaminaz, hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja			alergijski dermatitis, izpuščaj, srbenje, eritem, urtikarija	resne kožne reakcije	
Bolezni sečil		nefrotoksičnost ***			nefropatija, vključno z ledvično papilarno nekrozo ****
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		glavobol, hiperhidroza, hipotermija			

* V primeru preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje s paracetamolom prekiniti.

** Bolj verjetno se pojavi pri bolnikih, ki so preobčutljivi na acetilsalicilno kislino ali druge NSAR (analgetična astma).

*** O teh učinkih niso poročali v povezavi s terapevtskimi odmerki, razen ob dolgotrajni uporabi.

**** Ne glede na metodološke napake, izgleda da epidemiološki podatki kažejo na to, da dolgotrajna uporaba analgetikov lahko povzroči te neželene učinke, povezane z ledvicami.

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

Zaužitje velikih odmerkov paracetamola lahko povzroči znake zastrupitve z zamikom od 24 do 48 ur. Pri bolnikih se lahko pojavijo jetrna disfunkcija, hepatocelularna nekroza in jetrna koma (ki je lahko usodna). Kot posledica jetrne insuficience ali redko v njeni odsotnosti se lahko pojavi akutna ledvična insuficienca. Pri bolnikih, ki prejemajo induktorje encimov ali bolnikih z alkoholizmom v anamnezi, je dovzetnost za pojav hepatotoksičnosti večja.

Pri odraslih, ki vzamejo 10 g ali več paracetamola (več kot 150 mg paracetamola/kg telesne mase), lahko pride do poškodbe jeter. Zaužitje odmerka 5 g ali več paracetamola lahko povzroči poškodbe jeter pri bolnikih, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja (glejte spodaj).

Odmerki 20–25 g ali večji so lahko usodni.

Pri odmerkih manjših od 15 g paracetamola so smrtni primeri redki.

Dejavniki tveganja:

Če:

- a) bolnik dolgotrajno jemlje karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, šentjanževko ali druga zdravila, ki inducirajo jetrne encime
ali
- b) bolnik redno uživa količine etanola, ki so večje od priporočenih
ali
- c) je verjetno, da bo imel bolnik pomanjkanje glutaciona, npr. če ima motnje hranjenja, cistično fibrozo, okužbo z virusom HIV, če je izstradan ali ima kaheksijo.

se lahko pojavijo naslednji simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola.

Simptomi:

- v I. fazi, ki traja od 12 do 14 ur po prevelikem odmerku, se pri bolnikih lahko pogosto pojavijo navzea, bruhanje, znojenje, somnolenca in splošno slabo počutje;
- v II. fazi, po 24 do 48 urah je vidno subjektivno izboljšanje simptomov, vendar se začnejo pojavljati prvi znaki poškodb jeter: blaga bolečina v trebuhu, hepatomegalija, zvišanje ravni transaminaz in bilirubina, podaljšanje protrombinskega časa in oligurija;
- v III. fazi, po 48 urah, ravni transaminaz dosežejo največjo vrednost, z zlatenico, koagulopatijo, hipoglikemijo in napredovanjem v jetrno komo.

Poročali so o pojavu srčnih aritmij.

Zdravljenje:

Za ustrezno obvladanje posledic prevelikega odmerka paracetamola je potrebno takojšnje zdravljenje. Bolnike je treba takoj odpeljati na oddelek za nujno medicinsko pomoč kljub odsotnosti zgodnjih simptomov.

Če je do zastrupitve prišlo pred manj kot 4 urami in če je bil odmerek enak ali večji od 10 g, nujno zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola vključuje praznjenje želodca z aspiracijo ali izpiranjem in dajanje aktivnega oglja (samo če se antidot daje intravensko, ker pri peroralnem dajanju antidota aktivno oglje prepreči njegovo absorpcijo).

Ker je količina zaužitega paracetamola ponavadi neznan in zato ni zanesljiva za določitev terapevtskega ukrepanja, je treba čim prej določiti koncentracijo paracetamola v plazmi, vendar nikoli manj kot 4 ure po zaužitju (da se prepričate, da je bila največja koncentracija že dosežena). Če je od zaužitja minilo manj kot 24 ur, je treba specifično zdravljenje z antidotom acetilcisteinom začeti takoj (ne sme se čakati na laboratorijske rezultate pred začetkom zdravljenja zastrupitve). Rezultati so dobri, če se acetilcistein uporabi v prvih 16 urah, še posebej v prvih 8 urah, vendar obstajajo poročila o uspešnem zdravljenju tudi, kadar so zdravljenje z acetilcisteinom začeli 36 ur po zaužitju paracetamola. Če bolnik ni zmožen zadržati acetilcisteina zaradi bruhanja, se lahko dajanje acetilcisteina omogoči s sondo v dvanajstniku. Druga možnost je uporaba metionina *per os*, če bolnik ne bruha in če je pri zavesti.

Bolnikom z jetrno okvaro je treba intravensko dajati raztopino glukoze, da se prepreči hipoglikemija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, anilidi
Oznaka ATC: N02BE01

Paracetamol ima dokazano učinkovite farmakološke lastnosti kot analgetik in antipiretik, vendar ima tudi šibke protivnetne učinke.

Mehanizem analgetičnega delovanja še ni bil popolnoma ugotovljen. Paracetamol lahko deluje predvsem z zaviranjem sinteze prostaglandinov v osrednjem živčevju in v manjši meri periferno z zaviranjem nastajanja bolečinskih impulzov. Tudi periferno delovanje je lahko posledica zaviranja sinteze prostaglandinov ali zaviranja sinteze ali delovanja drugih snovi, ki senzibilizirajo bolečinske receptorje za mehanske ali kemijske dražljaje.

Antipiretično delovanje paracetamola verjetno poteka prek centralnega delovanja na središče za uravnavanje temperature v hipotalamusu, kjer sproži vazodilatacijo, katere posledice so povečan pretok krvi v koži, znojenje in izguba toplote. Pri centralnem delovanju gre verjetno za zaviranje sinteze prostaglandinov v hipotalamusu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol se hitro in skoraj popolnoma absorbira iz prebavil. Po zaužitju paracetamola je največja koncentracija v plazmi dosežena v 10 do 60 minutah. Po 8 urah je v plazmi mogoče določiti samo majhne količine zdravila.

Porazdelitev

Paracetamol se hitro in enakomerno porazdeli v večino tkiv v telesu. Paracetamol se v majhni meri veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Paracetamol presnavljajo mikrosomski encimi v jetrih. Približno 80–85 % paracetamola v telesu se veže predvsem na glukuronsko kislino, v manjši meri pa tudi na žveplovo kislino. Majhen delež paracetamola se deacetilira, verjetno v p-aminofenol, ki povzroča methemoglobinemijo.

Podatki iz študij, opravljenih *in vitro* in na živalih, kažejo, da majhne količine paracetamola presnavlja mikrosomski encim citokrom P-450, pri čemer nastaja reaktivni vmesni presnovek, ki se presnavlja predvsem s konjugacijo z glutationom, nazadnje pa se izloči v urin. Domnevajo, da je ta vmesni presnovek odgovoren za nekrozo jeter, ki jo sproža paracetamol, in da veliki odmerki paracetamola lahko povzročijo pomanjkanje glutationa, ki je potreben za inaktivacijo tega toksičnega presnovka. Pri velikih odmerkih se lahko zmogljivost presnovnih poti za konjugacijo z glukuronsko in žveplovo kislino preseže, zaradi česar se poveča presnova paracetamola po drugih poteh.

Zdravila, ki bi lahko spremenila ta presnovni proces (kot na primer acetilcistein, cistein in merkaptamin) so raziskovali kot morebitne antidote za hepatotoksičnost, ki jo sproži paracetamol.

Izločanje

Paracetamol v plazmi ima razpolovni čas 1,25–3 ure. Pri zaužitju toksičnih odmerkov ali pri bolnikih s poškodbami jeter je lahko razpolovni čas paracetamola v plazmi daljši.

Paracetamol se izloča z urinom, večinoma v obliki glukuronata, v manjši meri sulfata in merkaptata ter kot nepresnovljeno zdravilo.

Približno 85 % odmerka paracetamola se izloči z urinom v prosti in konjugirani obliki v 24 urah po zaužitju.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Uporaba paracetamola pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco lahko povzroči kopičenje paracetamolovih konjugatov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših in podganah je imel paracetamol v hepatotoksičnih odmerkih genotoksični in kancerogeni potencial (tumorji jeter in sečnega mehurja), vendar domnevajo, da je ta genotoksična in kancerogena aktivnost povezana s spremembami presnove paracetamola, če se uporablja v velikih odmerkih/koncentracijah in ne predstavlja tveganja pri klinični uporabi.

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

s

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
saharoza
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
ksantanski gumi
prečiščena voda
aroma pomaranče (vsebuje etanol)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti za neodprto steklenico.

Po prvem odprtju steklenice je treba peroralno suspenzijo uporabiti v 6 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

85 ml peroralne suspenzije v steklenici iz stekla (vrste III) jantarjeve barve z za otroke varno zaporko v kartonski škatli, ki vsebuje tudi 5-mililitrsko brizgo za peroralno dajanje z oznakami v razmiku po 0,25 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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/19/02568/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 04. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 10. 2019