

1. IME ZDRAVILA

Paramax 500 mg prašek za peroralno raztopino.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 500 mg paracetamola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: manitol E421 (2000 mg v eni vrečici), ksilitol E967 (1665 mg v eni vrečici).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino

Roza prašek z vonjem črnega ribeza.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paramax je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do zmerne bolečine in povišane telesne temperature.

Zdravilo Paramax je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več:

Bolniki s telesno maso od 34 do 60 kg: 1 vrečica na 4 do 6 ur, ko je potrebno. Največji dnevni odmerek je 4 vrečice (2000 mg paracetamola v 24-urnem obdobju).

Bolniki s telesno maso več kot 60 kg: 1-2 vrečici na 4 do 6 ur, ko je potrebno. Največji dnevni odmerek je 6 vrečic (3000 mg paracetamola v 24-urnem obdobju).

Presledek med posameznimi odmerki mora biti vsaj 4 ure.

Otroci mlajši od 12 let in mladostniki s telesno maso nižjo od 34 kg:

Zdravilo Paramax ni namenjeno za uporabo pri otrocih, starih manj kot 12 let in pri mladostnikih s telesno maso nižjo od 34 kg, ker farmacevtska oblika ne omogoča prilagajanja odmerka. Pri tej populaciji se priporoča uporaba druge farmacevtske oblike ali jakosti.

Starejša populacija

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Jetrna insuficienca

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro in pri bolnikih z Gilbertovim sindromom je treba zmanjšati odmerek ali podaljšati interval odmerjanja. Skupnega odmerka 2 g paracetamola na dan se ne sme preseči. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi:

GFR	Odmerek
10-50 ml/min	500 mg vsakih 6 ur
< 10 ml/min	500 mg vsakih 8 ur

Kronični alkoholizem

Kronično uživanje alkohola lahko zniža prag toksičnosti paracetamola. Pri teh bolnikih mora med dvema zaporednima odmerkoma preteči vsaj 8 ur. Skupnega odmerka 2 g paracetamola na dan se ne sme preseči.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Vsebino vrečice je treba raztopiti v kozarcu vroče, vendar ne vrele vode in dobro premešati.

Pripravljeni raztopini je treba popiti v 30 minutah.

4.3 Kontraindikacije

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

Huda jetrna okvara.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je treba opozoriti, da ne smejo sočasno jemati drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, ker v primeru prevelikega odmerka obstaja tveganje za hudo poškodbo jeter (glejte poglavje 4.9).

Previdnost je potrebna, kadar se paracetamol uporablja pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco, blago do zmerno hepatocelularno insuficienco (vključno z Gilbertovim sindromom), pri bolnikih z akutnim hepatitisom, sočasnem zdravljenju z zdravili, ki vplivajo na jetrno funkcijo, pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, hemolitično anemijo, dehidracijo, pri zlorabi alkohola in kronični podhranjenosti. Povečano tveganje za metabolično acidozo zaradi prevelikega odmerjanja paracetamola obstaja pri bolnikih z dodatnim faktorjem tveganja, kot sta podhranjenost ali sepsi podoben vnetni odziv.

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 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.

Potrebno je spremljanje bolnikov z astmo, ki so občutljivi na acetilsalicino kislino, saj so poročali o blagih bronhospazmih v povezavi s paracetamolom (navzkrižna reakcija).

Na splošno se uporaba zdravil, ki vsebujejo paracetamol, ne priporoča dlje kot nekaj zaporednih dni brez posveta z zdravnikom ali zobozdravnikom in ne v visokih odmerkih.

Na splošno lahko pogosta uporaba analgetikov, posebej v kombinaciji z drugimi analgetičnimi učinkovinami, vodi v trajno okvaro ledvične funkcije s tveganjem za ledvično odpoved (analgetična nefropatija).

Odmerki, višji od priporočenih, povzročajo tveganje za resne poškodbe jeter. Zdravljenje z antidotom pričnemo takoj, ko je to možno (glejte poglavje 4.9). Dolgotrajna ali pogosta uporaba je odsvetovana. V primeru prevelikega odmerjanja, sočasne uporabe barbituratov, alkohola ali drugih substanc s hepatotoksičnim učinkom se poveča tveganje za poškodbe jeter. Jemanje več odmerkov naenkrat lahko resno poškoduje jetra, vendar nezavest v tem primeru ne nastopi. Kljub temu je potrebno takoj

poiskati zdravniško pomoč. Dolgotrajna uporaba brez zdravniškega nadzora je lahko škodljiva. Pri otrocih, ki na dan prejema 60 mg/kg paracetamola, kombinacija z drugimi antipiretiki ni sprejemljiva, razen v primeru neučinkovitosti terapije.

Previdnost je potrebna, kadar se paracetamol uporablja v kombinaciji z učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime (glejte poglavje 4.5).

Med jemanjem tega zdravila se je treba izogibati uživanju alkoholnih pijač, saj lahko sočasno jemanje povzroča poškodbe jeter oziroma hepatotoksičnost. Paracetamol dajemo previdno bolnikom, ki uživajo večje količine alkohola in v primerih kroničnega alkoholizma. Nevarnost prevelikega odmerjanja je večja pri bolnikih z alkoholno jetrno boleznijo brez ciroze. Pri bolnikih, pri katerih prihaja do zlorabe alkohola, je treba zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2). V tem primeru skupni dnevni odmerek ne sme preseči 2000 mg paracetamola.

Nenadna prekinitev, ki sledi obdobju jemanja visokih odmerkov in nepravilna uporaba analgetikov lahko povzroči glavobole, utrujenost, bolečine v mišicah, nervozo in avtonomne simptome. Odtegnitveni simptomi prenehajo po nekaj dneh. Dokler ne prenehajo, se je treba izogibati dodatnemu oziroma ponovnemu jemanju analgetikov brez posveta z zdravnikom. Glavobola, povzročenega s prekomerno uporabo analgetikov, ne smemo zdraviti z večanjem odmerka.

Informacije glede pomožnih snovi

Zdravilo Paramax vsebuje:

- manitol, ki lahko deluje blago laksativno,
- ksilitol, ki lahko deluje laksativno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije:

Ob redni uporabi paracetamola je lahko povečan antikoagulantni učinek varfarina in drugih kumarinov, s čemer se poveča tveganje za pojav krvavitev. Učinek lahko nastopi že pri dnevni odmerkih 2000 mg po 3 dneh uporabe. Občasni odmerki nimajo signifikantnega učinka na pojav krvavitev. V času jemanja omenjene kombinacije in po prenehanju zdravljenja je potrebno pogostejše spremljanje INR vrednosti.

Sočasno zdravljenje s paracetamolom in zidovudinom poveča verjetnost za razvoj nevtropenije. To zdravilo se sočasno z zidovudinom lahko jemlje le po posvetu z zdravnikom.

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).

Farmakokinetične interakcije:

Sočasno jemanje zdravil, ki pospešujejo praznjenje želodca, kot sta metoklopramid ali domperidon, pospešuje absorpcijo in s tem učinek paracetamola.

Sočasno jemanje zdravil, ki upočasnjujejo praznjenje želodca lahko zamakne absorpcijo in s tem nastop učinka paracetamola.

Holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola. Da bi dosegli optimalen analgetični učinek paracetamola, naj bolnik vzame holestiramin eno uro po zaužitju paracetamola.

Izoniazid vpliva na farmakokinetiko paracetamola z možnostjo potenciranja hepatotoksičnosti.

Probenecid zavira vezavo paracetamola na glukuronsko kislino, kar vodi do zmanjšanja očistka paracetamola za približno faktor 2. Pri bolnikih, ki jemljejo probenecid je treba zmanjšati odmerek paracetamola.

Uporaba spodbujevalcev jetrnih encimov, kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola zaradi pospešenega nastanka toksičnih presnovkov. Potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju spodbujevalcev jetrnih encimov.

Paracetamol lahko vpliva na farmakokinetiko kloramfenikola. Pri sočasni uporabi paracetamola in

kloramfenikola v obliki injekcij se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij kloramfenikola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obsežni podatki uporabe pri nosečnicah ne kažejo vpliva na pojav prirojenih napak niti toksičnosti za plod oziroma novorojenčka. Rezultati epidemioloških študij o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, so nejasni. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v najmanjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Dojenje

Paracetamol se izloča v materino mleko v klinično nepomembnih količinah. Na podlagi razpoložljivih objavljenih podatkih dojenje ni kontraindicirano.

Plodnost

Podatki o vplivu paracetamola na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Paramax nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri običajnih terapevtskih odmerkih so neželeni učinki redki.

Redki so podatki o poškodbah jeter pri uporabi terapevtskih odmerkov, vendar je treba upoštevati tveganje za poškodbe jeter pri bolnikih z zgodovino jetrnih poškodb in pri sočasni uporabi paracetamola z učinkovinami, ki vplivajo na delovanje jeter (npr. alkohol).

Spodaj so navedeni neželeni učinki po organskih sistemih in pogostosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Redki	Zelo redki	Neznana pogostost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	motnje trombocitov, motnje matičnih celic, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, hemolitična anemija, pancitopenija		
Bolezni imunskega sistema	alergije (razen angioedem)	anafilaktični šok, preobčutljivostne reakcije (ki zahtevajo prekinitev zdravljenja)	
Presnovne in prehranske motnje		hipoglikemija, zelo redki primeri metabolične acidoze z zvišano anionsko vrzeljo ob sočasni uporabi flukloksacilina in paracetamola, navadno ob prisotnosti	

		dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)	
Psihiatrične motnje	depresija (NOS), zmedenost, halucinacije		
Bolezni živčevja	tremor (NOS), glavobol (NOS)		
Očesne bolezni	motnje vida		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	
Bolezni prebavil	krvavitve (NOS), abdominalna bolečina (NOS), driska (NOS), slabost, bruhanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	motnje funkcij jeter, jetrna odpoved, nekroza jeter, zlatenica	hepatotoksičnost	
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaji, angioedem, urtikarija, znojenje, purpura	akutna generalizirana eksantemska pustuloza	Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni sečil		sterilna piurija (moten urin) in neželeni učinki na ledvicah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem, hipertermija	omotica (brez vrtočlavice), slabost, sedacija, interakcije z zdravili (NOS)	

Ob dolgotrajni uporabi visokih odmerkov so poročali o intersticijskem nefritisu. Poročali so tudi o nekaterih primerih multiformnega eritema, edema larinksa, anemij, sprememb jeter in hepatitisa, sprememb ledvic (hude ledvične poškodbe, hematurija, anurija) in vrtočlavice. Poročali so tudi o zelo redkih resnih kožnih reakcijah.

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

V primeru prevelikega odmerjanja paracetamola je treba takoj poiskati zdravniško pomoč, tudi kadar simptomi prevelikega odmerjanja niso prisotni.

Akutno preveliko odmerjanje 10 g ali več paracetamola v enkratnem odmerku pri odraslih ali 150

mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku pri otrocih lahko povzroči hepatotoksičnost ali celo nekrozo jeter. Preveliko odmerjanje paracetamola, $z \geq 6$ g/dan, doseženo tekom daljšega časovnega obdobja, lahko povzroči z analgetiki povzročeno nefropatijo z ireverzibilno odpovedjo jeter. Bolnike je treba opozoriti, da ne smejo jemati sočasno drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

Obstaja tveganje za zastrupitev s paracetamolom, posebej pri starejši populaciji, majhnih otrocih, bolnikih z boleznijo jeter, v primerih kroničnega alkoholizma in kronične podhranjenosti. Smrtnost zaradi prevelikega odmerjanja je možna pri vseh teh populacijah.

Simptomi prevelikega odmerjanja v prvih 24 urah vključujejo bledico, slabost, bruhanje in anoreksijo. Bolečine v abdomnu so lahko prva indikacija poškodb jeter, ki se pogosto pokažejo šele po 24 do 48 urah ali so zakasnele tudi od 4 do 6 dni po zaužitju prevelike količine. Poškodbe jeter so običajno najizrazitejše 72 do 96 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolična acidoza. Akutna ledvična odpoved z akutno tubulno nekrozo se lahko razvije tudi ob odsotnosti hudih poškodb jeter. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Prva pomoč ob prevelikem odmerjanju je aktivno oglje. Če je bolnik zaužil več kot 125 mg paracetamola/kg telesne mase ali če plazemske koncentracije paracetamola dosežejo vrednosti 1350 $\mu\text{mol/l}$ v 4 urah, 990 $\mu\text{mol/l}$ v 6 urah ali 660 $\mu\text{mol/l}$ v 9 urah, je treba v najkrajšem možnem času intravensko aplicirati acetilcistein.

Acetilcistein je treba raztopiti v 5 % raztopini glukoze in v roku 15 minut aplicirati v obliki infuzije inicialni odmerek 150 mg/kg. Zdravljenje nadaljujemo z intravensko infuzijo 50 mg acetilcisteina/kg telesne mase v 4 urah in nato še 100 mg/kg telesne mase v 16 urah (skupno 300 mg/kg).

Zdravljenje z acetilcisteinom je učinkovito 24-48 ur po prevelikem odmerjanju. Kot alternativo se lahko uporabi metionin.

Zaradi anafilakse, ki jo lahko povzroči acetilcistein, je pogosto potrebna aplikacija antihistaminikov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki; anilidi, oznaka ATC: N02BE01

Paracetamol ima analgetične in antipiretične lastnosti. Menijo, da je primarni mehanizem delovanja paracetamola zaviranje sinteze prostaglandinov, predvsem v centralnem živčnem sistemu. Paracetamol povzroči periferno vazodilatacijo, s čimer poviša krvni pretok skozi kožo, potenje in izgubo toplote.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol se hitro in skoraj v celoti absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Maksimalna plazemska koncentracija je dosežena v 30 do 60 minutah.

Porazdelitev

Paracetamol se hitro porazdeli po vseh telesnih tkivih. Krvna plazemska koncentracija in koncentracija v slini sta primerljivi. Pri jemanju priporočenih odmerkov je vezava na plazemske beljakovine majhna.

Biotransformacija

Presnova paracetamola v večini poteka v jetrih s konjugacijo v glukuronide in sulfate. V manjši meri se presnovi preko encima citokrom P450 (večinoma s CYP2E1), pri tem nastane presnovek N-acetil-p-benzokinonimin, ki se običajno hitro detoksificira z glutationom in veže na cistein ali merkaptarno kislino. V primeru prevelikega odmerjanja se količina toksičnih presnovkov poveča.

Izločanje

Večina se ga izloči v urin. 90 % absorbirane količine se izloči skozi ledvice v 24 urah, v obliki konjugatov glukuronske kisline (60-80 %) in sulfatov (20-30 %). Manj kot 5 % se ga izloči v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja paracetamola je približno 2 uri.

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 10 ml/min) je izločanje paracetamola in njegovih presnovkov zakasnjeno.

Starejša populacija

Konjugacija paracetamola je nespremenjena pri tej skupini bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Konvencionalne študije s trenutno sprejetimi standardi za oceno toksičnosti za razmnoževanje in razvoj trenutno niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

ksilitol (E967)

aroma črnega ribeza (maltodekstrin, glukoza, triacetin E1518, arabski gumi E414, natrijev diacetat E262)

steviol glikozid

prah rdeče pese (koncentrat soka rdeče pese, maltodekstrin, citronska kislina E330)

aroma mentola (maltodekstrin, glukoza, silicijev dioksid E551, arabski gumi E414, pulegon)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini (v vrečici) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5, 6, 10, 12, 20, 24 in 30 vrečic iz laminata aluminijaste folije v kartonasti škatli. Laminat aluminijaste folije je sestavljen iz plasti prevlečenega papirja, polietilena, aluminijaste folije in ionomerne smole.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev. Videz pripravljene raztopine: rdeča raztopina.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Finska
TEL: +358 3 615 600
FAX: +358 3 618 3130

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

H/22/02955/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 12. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 4. 2022