

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paracetamol Lek 1000 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1000 mg paracetamola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, bikonveksne, ovalne tablete z vtisnjeno funkcionalno razdelilno zarezo na eni strani in "PC" na drugi strani, dolžine $21,0 \pm 0,5$ mm in širine $8,5 \pm 0,5$ mm.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje občasne blage do zmerne bolečine in povišane telesne temperature.

Zdravilo Paracetamol Lek 1000 mg tablet je namenjeno odraslim.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zaradi nevarnosti resne okvare jeter se priporočenega odmerka ne sme preseči (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Po potrebi dajte 1 tableto vsakih 6-8 ur. Ne prekoračite 3 g/24 ur.

Če bolečina ali povišana telesna temperatura traja več kot 3 dni oziroma se bolečina ali povišana telesna temperatura poslabša ali se pojavijo drugi simptomi, je treba oceniti klinično stanje.

Pri vnetem grlu se zdravila ne sme jemati več kot 2 dni zapored, brez ocene kliničnega stanja.

- *Bolniki z ledvično okvaro*

V primeru ledvične insuficience zmanjšajte odmerek glede na stopnjo glomerulne filtracije v skladu z naslednjo tabelo:

Glomerulna filtracija	ODMEREK
10-50 ml/min	500 mg vsakih 6 ur
<10 ml/min	500 mg vsakih 8 ur

Zaradi količine paracetamola v eni tableti to zdravilo ni indicirano za navedeno skupino bolnikov.

- *Bolniki z jetrno okvaro*

V primeru okvare jeter odmerek ne sme preseči 2 g/24 ur, najmanjši interval med odmerki pa mora biti 8 ur (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Izogibati se je treba jemanju velikih odmerkov paracetamola daljše časovno obdobje, saj se poveča tveganje za poškodbe jeter.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Tablete je treba zaužiti s kozarcem tekočine, najbolje z vodo.

Razdelilna zarez je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Ob sočasnem uživanju paracetamola s hrano se čas absorpcije paracetamola podaljša, ker hrana zmanjša motiliteto in čas prehoda v prebavilih. Za hitro lajšanje bolečin jemljite zdravilo brez hrane, še posebej, če ta vsebuje veliko ogljikovih hidratov.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Paracetamol je treba uporabljati previdno in se izogibati dolgotrajnemu zdravljenju bolnikov z anemijo, s srčnimi in pljučnimi boleznimi ali s hudo ledvično in jetrno disfunkcijo (v slednjem primeru je občasna uporaba sprejemljiva, medtem ko lahko dolgotrajno jemanje velikih odmerkov poveča tveganje za pojav neželenih učinkov).

Uporaba paracetamola pri bolnikih, ki redno uživajo alkohol (3 ali več alkoholnih pijač - pivo, vino, žgane pijače - na dan) lahko povzroči poškodbo jeter.

Pri kroničnih alkoholikih se ne sme dati več kot 2 g paracetamola/dan razdeljenega na več odmerkov.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z astmo, občutljivih na acetilsalicilno kislino, ker so bile pri teh bolnikih opisane bronhospastične reakcije s paracetamolom (navzkrižna reakcija). Čeprav so se pokazale le pri manjšem številu takšnih bolnikov, lahko paracetamol v nekaterih primerih povzroči hude reakcije, zlasti kadar se daje v velikih odmerkih.

Pri jemanju antikonvulzivov mora biti samozdravljenje s paracetamolom omejeno, saj sočasna uporaba obeh poveča hepatotoksičnost in zmanjša biološko uporabnost paracetamola, zlasti pri zdravljenju z velikimi odmerki paracetamola.

Bolniku je treba odsvetovati sočasno uporabo tega zdravila z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, kot so zdravila proti gripi. Pri jemanju drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol, se ne sme preseči največjega odmerka paracetamola 3 g na dan, pri čemer se upošteva vsebnost paracetamola v vseh zdravilih, ki jih jemlje bolnik.

Sočasna uporaba več kot enega zdravila, ki vsebuje paracetamol, lahko povzroči zastrupitev (glejte poglavje 4.9).

Simptomi toksičnosti, povezani s paracetamolom, so lahko posledica zaužitja enkratnega prevelikega odmerka ali velikega celotnega odmerka v določenem časovnem obdobju.

Poročali so o primerih hepatotoksičnosti pri dnevni odmerkih pod 4 g.

Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutaciona (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Previdnost je potrebna, če paracetamol jemljejo bolniki z:

- okvaro jeter (vključno z Gilbertovim sindromom),
- pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze,
- kronično podhranjenostjo,
- dehidracijo,
- pomanjkanje glutaciona, saj lahko uporaba paracetamola poveča tveganje za metabolično acidozo (glejte poglavje 4.9).
- dolgotrajna uporaba katere koli vrste analgetikov za glavobol, saj lahko glavoboli postanejo hujši in pogostejši (glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil). Če se to stanje razvije ali obstaja sum, je treba zdravilo za glavobol ukiniti po posvetu z zdravnikom. Na glavobole zaradi prekomerne uporabe zdravil je treba posumiti pri bolnikih s pogostimi ali vsakodnevnimi napadi glavobola kljub (ali zaradi) redne uporabe analgetikov.

Zdravilo Paracetamol Lek 1000 mg tablete vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Paracetamol se intenzivno presnavlja v jetrih, zato lahko medsebojno deluje z drugimi učinkovinami, ki se presnavljajo po isti metabolni poti ali na te poti delujejo, jih zavirajo ali inducirajo. Nekateri metaboliti paracetamola so hepatotoksični. Sočasno jemanje z močnimi induktorji encimov (rifampicin, določeni antikonvulzivi itd.) lahko povzroči hepatotoksične reakcije, zlasti pri uporabi velikih odmerkov paracetamola.

Klinično pomembne farmakokinetične interakcije, o katerih so poročali za paracetamol, vključujejo aktivno oglje, holestiramin, učinkovine, ki spremenijo motiliteto želodca, kloramfenikol, rifampicin, antagonist H₂, cisaprid, fentanil, izoniazid, zidovudin, karbamazepin in etinilestradiol).

Potencialno pomembne interakcije vključujejo:

- **Etanol:** okrepi toksičnost paracetamola; z možno indukcijo jetrne proizvodnje hepatotoksičnih produktov, derivatov paracetamola.
- **Peroralni antikoagulant (acenokumarol, varfarin):** možna okrepitev antikoagulacijskega učinka z zaviranjem sinteze koagulacijskih faktorjev v jetrih. Glede na razviden majhen klinični pomen te interakcije pri večini bolnikov jo lahko obravnavamo kot analgetsko

terapevtsko alternativo salicilatom, kadar poteka zdravljenje z antikoagulantmi. Odmerek naj bo čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše, z občasnim SPREMLJANJEM INR.

- **Antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital, metilfenobarbital, primidon):** zmanjšana biološka uporabnost paracetamola kot tudi potenciranje hepatotoksičnosti pri prevelikem odmerjanju zaradi indukcije presnove v jetrih.
- **Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke:** učinki diuretikov so lahko zmanjšani, saj lahko paracetamol zmanjša ledvično izločanje prostaglandinov in aktivnost renina v plazmi.
- **Izoniazid:** zmanjšanje očistka paracetamola z možno okrepitevijo njegovega delovanja in/ali toksičnosti zaradi zaviranja njegove presnove v jetrih.
- **Lamotrigin:** zmanjšanje biološke uporabnosti lamotrigina z možnim zmanjšanjem njegovega učinka zaradi morebitne indukcije njegove presnove v jetrih.
- **Metoklopramid in domperidon:** povečajo absorpcijo paracetamola v tankem črevesu zaradi učinka teh učinkovin na praznjenje želodca.
- **Probenecid:** podaljša razpolovni čas paracetamola v plazmi z zmanjšanjem razgradnje in izločanja njegovih metabolitov v urin. Med sočasnim zdravljenjem se lahko odmerek paracetamola prepolovi.
- **Propranolol:** zvišanje koncentracije paracetamola v plazmi zaradi možnega zaviranja njegove presnove v jetrih.
- **Ionske izmenjevalne smole (holestiramin):** zmanjšanje absorpcije paracetamola z možno inhibicijo njegovega učinka zaradi zadrževanja paracetamola v črevesju. Paracetamol je treba vzeti vsaj 1 uro pred holestiraminom ali 4-6 ur po njem.
- **Flukloksacilin:** pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutamične acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).
- **Kloramfenikol:** Paracetamol lahko vpliva na plazemsko koncentracijo kloramfenikola. Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in injekcijami kloramfenikola se priporoča spremljanje plazemske koncentracije kloramfenikola.
- **Salicilamid:** salicilamid lahko podaljša razpolovni čas paracetamola.
- **Zidovudin:** Sočasna dolgotrajna uporaba paracetamola in zidovudina poveča pogostnost pojava nevtropenije, najverjetneje zaradi zmanjšane presnove zidovudina ter zaradi kompetitivnega zaviranja konjugacije. Zato se paracetamol in zidovudin smeta jemati sočasno samo po nasvetu zdravnika.

Vpliv na analizno preskušanje

Paracetamol lahko spremeni vrednosti analitičnih določitev sečne kisline in glukoze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Velika količina epidemioloških podatkov o peroralni uporabi terapevtskih odmerkov paracetamola ne kaže neželenih učinkov pri nosečnicah, plodu ali novorojenčku. 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.

Dojenje

Po peroralnem zaužitju se paracetamol v majhnih količinah izloča v materino mleko 1 do 2 uri po zaužitju. Paracetamol in njegovi metaboliti niso bili odkriti v urinu dojenih otrok. Do danes niso znani neželeni učinki v povezavi z dojenjem. Med dojenjem se lahko dajejo terapevtski odmerki paracetamola. Pri dolgotrajni uporabi je potrebna previdnost.

Plodnost

Na voljo je premalo kliničnih podatkov v zvezi s plodnostjo pri moških ali ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paracetamol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V zvezi s tem ni bil opisan noben učinek.

4.8 Neželeni učinki**a) Poročilo o varnostnem profilu**

Neželeni učinki, o katerih so v obdobju uporabe paracetamola najpogosteje poročali, so: hepatotoksičnost, ledvična toksičnost, spremembe v sestavi krvi, hipoglikemija in alergijski dermatitis.

b) Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnost	Organski sistem	Neželeni učinki
Redki ($\geq 1/10\,000$ do $1/1000$)	Žilne bolezni	hipotenzija
	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti jetrnih transaminaz nenormalno delovanje jeter/povišanje jetrnih encimov, odpoved jeter, nekroza jeter, zlatenica
	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nelagodje, omotica (brez vrtoglavice), slabo počutje, pireksija, sedacija
	Bolezni krvi in limfatičnega sistema	purpura
	Bolezni kože in podkožja	urtikarija, izpuščaj, pruritus, eritem, hiperhidroza
	Preiskave	povečana koncentracija kreatinina v serumu
	Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije (brez angioedema)
	Bolezni prebavil	krvavitev, bolečina v trebuhu, diareja, navzea, bruhanje
	Psihiatrične motnje	depresija, zmedenost, halucinacije
	Bolezni živčevja	tremor, glavobol
	Očesne bolezni	motnje vida
	Srčne bolezni	edem
Zelo redki ($< 1/10\,000$)	Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, agranulocitoza, levkopenija, nevtropenija, hemolitična anemija, pancitopenija

	Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija
	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatotoksičnost (zlatenica)
	Bolezni sečil	sterilna piurija (moten urin), neželeni učinki na ledvica (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi), huda ledvična okvara, intersticijski nefritis, hematurija, anurija
	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	preobčutljivostne reakcije, od preprostega izpuščaja ali koprivnice do anafilaktičnega šoka
	Bolezni kože in podkožja	poročali so o resnih kožnih reakcijah in eksantemu
	Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem (z analgetiki izzvana astma) pri bolnikih, ki so občutljivi na acetylsalicylic acid in druga nesteroidna protivnetna zdravila
	Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (vključno z angioedemom, težavami z dihanjem, potenjem, navzeo, hipotenzijo, šokom, anafilaksijo)
	Bolezni kože in podkožja	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), toksična epidermalna nekroliza (TEN), z zdravilom izzvana dermatitoza, Stevens-Johnsonov sindrom
Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	Bolezni kože in podkožja	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), toksična epidermalna nekroliza (TEN), z zdravilom izzvana dermatitoza, Stevens-Johnsonov sindrom
	Presnovne in prehranske motnje	Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo

c) Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4). Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutationa pri teh bolnikih.

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 Javno agencijo 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

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo omotico, bruhanje, izgubo apetita, zlatenico, bolečine v trebuhu ter odpoved ledvic in jeter. Če je prišlo do zaužitja prevelikega odmerka, je treba bolnika hitro zdraviti v zdravstvenem centru, tudi če ni pomembnih simptomov ali znakov. Simptomi se pogosto ne pokažejo takoj, ampak od tretjega dne po zaužitju in so lahko smrtni. Pojavi se lahko smrt zaradi nekroze jeter. Pojavi se lahko tudi akutna odpoved ledvic.

Preveliko odmerjanje s paracetamolom se ocenjuje v štirih fazah, ki se začnejo ob zaužitju prevelikega odmerka:

- **FAZA I** (12-24 ur): navzea, bruhanje, diaforeza in anoreksija
- **FAZA II** (24-48 ur): klinično izboljšanje; vrednosti AST, ALT, bilirubina in protrombina začnejo naraščati
- **FAZA III** (72-96 ur): največja hepatotoksičnost; vrednosti AST lahko znašajo 20 000
- **FAZA IV** (7-8 dni): okrevanje

Pojavi se lahko hepatotoksičnost. Najmanjši toksični odmerek je 6 g pri odraslih in več kot 100 mg/kg telesne mase pri otrocih. Odmerki nad 20-25 g so lahko smrtno nevarni. Simptomi hepatotoksičnosti vključujejo slabost, bruhanje, anoreksijo, slabo počutje, diaforezo, bolečine v trebuhu in diarejo. Hepatotoksičnost se pokaže šele po 48-72 urah po zaužitju. Če je bil zaužit odmerek večji od 150 mg/kg ali zaužite količine ni mogoče določiti, je treba v 4 urah po zaužitju odvzeti vzorec paracetamola iz seruma. V primeru pojava hepatotoksičnosti opravite preiskavo delovanja jeter in jo ponovite v 24-urnih intervalih. Odpoved jeter lahko povzroči encefalopatijo, komo in smrt.

Koncentracije *paracetamola* v plazmi, večje od 300 µg/ml, ugotovljene v 4 urah po zaužitju, so bile pri 90 % bolnikov povezane s poškodbo jeter. Ta se začne pojavljati, ko so koncentracije paracetamola v plazmi v 4 urah večje od 120 µg/ml ali večje od 30 µg/ml v 12 urah po zaužitju.

Kronično zaužitje odmerkov, višjih od 4 g/dan, lahko povzroči prehodno hepatotoksičnost. Lahko pride do ledvične tubularne nekroze in poškodb miokarda.

Ukrepi

- Takojšnja hospitalizacija, tudi če simptomi prevelikega odmerjanja niso prisotni.
- Pred zdravljenjem prevelikega odmerjanja je treba takoj odvzeti vzorec krvi in izmeriti koncentracije paracetamola v plazmi.
- V vseh primerih je treba kot zdravljenje opraviti aspiracijo in izpiranje želodca, po možnosti v 4 urah po zaužitju, čemur naj sledi dajanje aktivnega oglja (adsorbenta) in natrijevega sulfata (odvajala).
- Nadaljnje zdravljenje je simptomatsko
- Na začetku zdravljenja je treba izvesti jetrne teste in jih ponavljati vsakih 24 ur. V večini primerov se koncentracije jetrnih transaminaz povrnejo na normalne koncentracije v 1 do 2 tednih, s popolno obnovitvijo delovanja jeter. Kljub temu bo v zelo redkih primerih potrebna presaditev jeter.

Zdravljenje vključuje dajanje specifičnega antidota za toksičnost *paracetamola*, N-acetilcisteina (NAC) ali metionina, intravensko ali peroralno (v tem primeru se ne daje aktivnega oglja), če je to mogoče, prej kot v 10 urah od zaužitja. NAC lahko izboljša prognozo celo do 36 ur po zaužitju, če so koncentracije paracetamola še vedno zaznavne.

Intravensko

Priporoča se **intravensko** dajanje 300 mg/kg *N-acetilcisteina* (kar ustreza 1,5 ml/kg 20 % vodne raztopine; pH: 6,5) v obdobju 20 ur in 15 minut po naslednji shemi:

1. ODRASLI

- Začetni odmerek: 150 mg/kg (kar ustreza 0,75 ml/kg 20 % vodne raztopine N-acetilcisteina; pH: 6,5), počasi intravensko ali razredčeno v 200 ml 5 % dekstroze, v trajanju 15 minut.
- Vzdrževalni odmerek: na začetku je treba 50 mg/kg (kar ustreza 0,25 ml/kg 20 % vodne raztopine N-acetilcisteina; pH: 6,5) dodati 500 ml 5 % dekstroze in dajati s počasnim infundiranjem 4 ure.
- Nato je treba 100 mg/kg (kar ustreza 0,50 ml/kg 20 % vodne raztopine N-acetilcisteina; pH: 6,5) dodati 1000 ml 5 % dekstroze in dajati s počasnim infundiranjem 16 ur.

2. OTROCI

Pri otrocih je treba volumen 5 % raztopine dekstroze za infundiranje prilagoditi glede na starost in telesno maso otroka, da se prepreči kongestija pljučnega žilja.

Učinkovitost antidota je največja, če ga damo v 8 urah po zastrupitvi; od osme ure naprej se postopoma zmanjšuje in je neučinkovit po 15 urah od zastrupitve.

Dajanje 20 % vodne raztopine *N-acetilcisteina* se lahko prekine, ko rezultati krvnih preiskav pokažejo koncentracije paracetamola v krvi pod 200 µg/ml.

Neželeni učinki i.v. *N-acetilcisteina*: izjemoma so opazili izpuščaje in anafilaksijo, običajno v interval med 15 minutami in 1 uro od začetka infundiranja.

Peroralno

Antidot *N-acetilcistein* je treba dati v 10 urah po prevelikem odmerjanju.

ODRASLI

Priporočeni odmerek antidota za odrasle je:

- začetni odmerek je 140 mg/kg telesne mase
- 17 odmerkov po 70 mg/kg telesne mase, enega na vsake 4 ure

Vsak odmerek je treba zaradi neprijetnega vonja in dražilnih ali sklerozirajočih lastnosti pred dajanjem razredčiti do 5 % s kola pijačo, grozdnim sokom, pomarančnim sokom ali vodo. Če se odmerek v eni uri po uporabi izbruha, ga je treba ponovno vzeti.

Po potrebi lahko antidot (razredčen z vodo) damo z intubacijo v dvanajstnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki, anilidi: paracetamol
Oznaka ATC: N02BE01

Paracetamol je analgetik, ki ima tudi antipiretične lastnosti. Natančen mehanizem delovanja paracetamola ni znan, vendar je znano, da deluje na ravni osrednjega živčnega sistema in v manjši meri blokira nastanek bolečinskega impulza na periferni ravni.

Paracetamol naj bi z zaviranjem sinteze prostaglandinov z blokado ciklooksigenaze v osrednjem živčnem sistemu povečal prag bolečine. Vendar pa paracetamol ne zavira bistveno ciklooksigenaze v perifernih tkivih. Paracetamol spodbuja delovanje padajočih serotonergičnih poti, ki blokirajo prenos nociceptivnih signalov iz perifernih tkiv v hrbtenjačo. V tem smislu nekateri eksperimentalni podatki kažejo, da lahko dajanje antagonistov različnih podtipov serotonergičnih receptorjev, ki se dajejo intraspinalno, izniči antinociceptivni učinek paracetamola.

Antipiretično delovanje je povezano z zaviranjem sinteze prostaglandina E1 (PGE1) v hipotalamusu, fiziološkem koordinacijskem organu termoregulacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Peroralna biološka uporabnost paracetamola je 75-85 %. Široko in hitro se absorbira, največje plazemske koncentracije pa se dosežejo v 0,5 do 2 urah, glede na farmacevtsko obliko. Stopnja vezave na plazemske beljakovine je 10 %. Čas, ki preteče, da se doseže največji učinek, je od 1 do 3 ure, trajanje delovanja pa je od 3 do 4 ure. Metabolizem *paracetamola* je podvržen učinku prvega prehoda skozi jetra po linearni kinetiki. Vendar ta linearnost izgine, ko se dajejo odmerki, večji od 2 g. Paracetamol se presnavlja predvsem v jetrih (90-95 %) in se izloča predvsem z urinom kot konjugat z glukuronsko kislino ter v manjši meri z žveplovo kislino in cisteinom; manj kot 5 % se ga izloči nespremenjenega. Razpolovni čas izločanja je 1,5-3 ure (podaljša se pri prevelikem odmerjanju in pri bolnikih z jetrno okvaro, starejših in otrocih). Veliki odmerki lahko zasitijo običajne mehanizme jetrne presnove, zaradi česar se uporabijo alternativne presnovne poti, ki zaradi izčrpanja glutaciona povzročijo nastanek hepatotoksičnih in morebiti nefrotoksičnih metabolitov.

Patofiziološke spremembe

Ledvična okvara: pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) je izločanje paracetamola in njegovih metabolitov upočasnjeno.
Starejši bolniki: sposobnost za konjugacijo ni spremenjena. Opazili so podaljšanje razpolovnega časa izločanja za paracetamol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K-30 (E1201)
predgelirani škrob (koruzni)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
stearinska kislina (E570)
krospovidon (E1202)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 20 in 30 tablet v pretisnih omotih iz PVC-PVDC/aluminija

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje 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 ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

H/24/03104/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 11. 2025