

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Efferalgan s vitaminom C 330 mg/200 mg šumeće tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta sadrži 330 mg paracetamola i 200 mg askorbatne kiseline.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna šumeća tableta sadrži 50 mg natrijevog benzoata (E211), 300 mg sorbitola (E420) i 330 mg natrija; vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta.

Bijele tablete s kosim rubom i urezom koje otapanjem u vodi daju efervescentnu reakciju. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Efferalgan s vitaminom C 330 mg/200 mg šumeće tablete namijenjene su za kratkotrajnu primjenu u odraslih i djece tjelesne težine od 20 kg i više (približne dobi  $\geq 6$  godina) za simptomatsko liječenje blage do umjerene boli i/ili snižavanje povišene tjelesne temperature.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ovaj oblik može se primjenjivati samo kod **odraslih i djece čija je tjelesna težina veća od 20 kg** (oko 6 godina starosti i više).

##### Pedijatrijska populacija

Kod djece, doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj težini djeteta i ovisno o tome treba izabrati prikladan oblik lijeka. Približna dob u odnosu na tjelesnu težinu navedena je samo kao smjernica.

Preporučena dnevna doza paracetamola iznosi 60 mg/kg/dan, podijeljena u 4 ili 6 doza, tj. oko 15 mg/kg svakih 6 sati ili 10 mg/kg svakih 4 sata sukladno navedenom u Tablici 1.

Tablica 1. Doziranje prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina (kg)	Približna dob (godine)	Paracetamol po dozi (mg)	Vitamin C po dozi (mg)	Broj šumećih tableta po dozi	Najkraći vremenski interval između dvije doze (sati)	Najveća dnevna doza (tablete)
20 do < 33	6 do 8	330	200	1	4	6
33 do < 50	8 do 12	660	400	2	6	8

≥ 50	≥ 12	660	400	2	4-6	9
------	------	-----	-----	---	-----	---

Odrasli i djeca tjelesne težine ≥ 50 kg (približne dobi ≥12 godina)

Ne preporučuje se uzeti dozu veću od 3 g paracetamola na dan, tj. 9 šumećih tableta na dan.

Učestalost primjene:

Primjenom u pravilnim vremenskim razmacima izbjegavaju se fluktuacije razina boli ili vrućice.

- U djece, mora postojati pravilni vremenski interval između primjena tijekom dana i noći, poželjno svakih 6 sati, a najmanje svaka 4 sata.
- U odraslih, između primjena mora postojati interval od najmanje 4 sata.

Zbog prisutnosti vitamina C, treba izbjegavati primjenu lijeka krajem dana.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je smanjiti dozu ili povećati najmanji razmak između svake primjene lijeka na najmanje 6 sati osim ako drugačije preporučuje liječnik. Vidjeti tablicu u nastavku.

Klirens kreatinina	Interval doziranja
10-50 mL/min	6 sati
<10 mL/min	8 sati

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili Gilbertovim sindromom (obiteljskom hiperbilirubinemijom), potrebno je smanjiti dozu ili produžiti interval doziranja. Dnevna doza ne smije prelaziti 2 g/dan osim ako drugačije preporučuje liječnik.

Starije osobe

Iskustvo je pokazalo kako je preporučeno doziranje u odraslih bolesnika obično odgovarajuće. Međutim u krhkih, nepokretnih starijih osoba ili u starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, može biti prikladno smanjenje doze ili učestalosti doziranja.

Maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 60 mg/kg/dan (do najviše 2 g/dan), u sljedećim situacijama:

- odraslim osobama s tjelesnom težinom manjom od 50 kg
- kroničnim alkoholizmom
- kroničnom pothranjenošću (niske rezerve jetrenoga glutaciona)
- dehidracijom

Trajanje liječenja

Dozvoljeno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom je 3 dana.

Način primjene

Kroz usta. Šumeću tabletu treba potpuno otopiti u čaši vode i odmah popiti. Nemojte žvakati ili gutati tablete.

**4.3. Kontraindikacije**

- Poznata preosjetljivost na paracetamol ili propacetamolklorid (prolijek paracetamola) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška hepatocelularna insuficijencija ili dekompenzirana aktivna jetrena bolest
- Nefrolitijaza, kada se primjenjuju visoke doze askorbatne kiseline (iznad 1 g).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Potrebno je bolesnike upozoriti da istodobno ne koriste lijekove (uključujući one koji se izdaju na recept i bezreceptne lijekove) koji sadrže paracetamol, kako bi se izbjegao rizik predoziranja. Nenamjerno predoziranje može dovesti do ozbiljnih oštećenja jetre i smrti (vidi dio 4.9.).

Primjena paracetamola u dozama većim od preporučenih podrazumijeva rizik vrlo ozbiljnih oštećenja jetre. Klinički simptomi oštećenja jetre se obično prvo uočavaju nakon 1 do 2 dana od predoziranja paracetamolom. Maksimalna oštećenja jetre se obično uoče nakon 3 do 4 dana. Tretman antidotima bi se trebao dati što je prije moguće (vidjeti dio 4.9.).

Paracetamol može uzrokovati ozbiljne kožne reakcije kao što su akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), i one mogu biti s fatalnim ishodom. Bolesnici moraju biti informirani o znakovima ozbiljnih kožnih reakcija te upotreba lijeka treba biti prekinuta pri prvoj pojavi osipa ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje funkcije bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Efferalgan s vitaminom C šumeće tablete zbog paracetamola u sastavu lijeka treba primjenjivati s oprezom u slučaju:

- oštećenja funkcije jetre,
- teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  mL/min)
- Gilbertova sindroma (obiteljska hiperbilirubinemija)
- istodobne primjene lijekova koji utječu na funkciju jetre
- nedostatka glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6FD)
- hemolitičke anemije
- dehidracije, hipovolemije
- u odraslih tjelesne težine ispod 50 kg
- u starijih bolesnika

Tijekom liječenja paracetamolom, ne preporučuje se konzumacija alkohola.

Kod dugotrajne primjene analgetika u bolesnika s kroničnom glavoboljom može se razviti ili pogoršati glavobolja. Glavobolju izazvanu prekomjernom upotrebom analgetika (MOH – engl. *Medication-Overuse Headache*) ne treba liječiti povećanjem doze. U takvim slučajevima primjenu analgetika treba prekinuti u dogovoru s liječnikom.

Efferalgan s vitaminom C šumeće tablete zbog askorbatne kiseline u sastavu lijeka treba primjenjivati s oprezom u slučaju:

- poremećaja metabolizma željeza (hemokromatoza, sideroblastična anemija, talasemija)
- predispozicije za stvaranje urolita i renolita
- nedostatka glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6FD)

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 50 mg natrijevog benzoata (E211) u jednoj šumećoj tableti.

Povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

Ovaj lijek sadrži 300 mg sorbitola (E420) u jednoj šumećoj tableti.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Ovaj lijek sadrži 330 mg natrija u jednoj šumećoj tableti što odgovara 16,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza (9 šumećih tableta) jednaka je 148,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Efferalgan s vitaminom C šumeće tablete su lijek s visokim udjelom soli. Kod osoba na dijeti s ograničenim unosom soli ili na neslanoj dijeti, treba uzeti u obzir da jedna tableta Efferalgana s vitaminom C sadrži 330 mg natrija, što treba uračunati u dnevni unos.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Utjecaj drugih lijekova na Efferalgan s vitaminom C šumeće tablete

Fenitoin: Istodobna primjena s fenitoinom može rezultirati smanjenjem djelotvornosti paracetamola i povećanim rizikom od hepatotoksičnosti. Bolesnici koji primaju terapiju fenitoina izbjegavati velike i/ili kronične doze paracetamola. Bolesnike treba nadgledati zbog moguće hepatotoksičnosti.

Probenecid izaziva skoro dvostruko smanjenje klirensa paracetamola inhibicijom njegove konjugacije s glukuronskom kiselinom. Potrebno je razmotriti smanjenje doze paracetamola pri istodobnoj primjeni s probenecidom.

Salicilamid može produžiti poluvrijeme eliminacije paracetamola.

Induktori enzima: Potreban je povećan oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s lijekovima koji induciraju jetrene enzime, kao što su barbiturati, izoniazid, karbamazepin, rifampicin, etanol, gospina trava i dr.

Deferoksamin: istodobna primjena visokih doza askorbatne kiseline sa kelirajućim agensom deferoksaminom može povećati količine tkivnog željeza do toksičnih razina što može dovesti do zatajenja srca.

##### Utjecaj Efferalgan s vitaminom C šumećih tableta na druge lijekove

Antikoagulansi: Istodobno uzimanje paracetamola s kumarinima, uključujući varfarin, može dovesti do manjih varijacija u INR vrijednostima. U tom slučaju, tijekom njihove istovremene upotrebe potrebno je provoditi povećano praćenje INR vrijednosti, kao i za jedan tjedan nakon prekida primjene paracetamola.

Kiseli/alkalni lijekovi: Primjena visokih doza askorbatne kiseline može smanjiti izlučivanje kiselih i povećati izlučivanje alkalnih lijekova putem urina.

Željezo: Askorbatna kiselina potpomaže apsorpciju željeza iz probavnog sustava.

##### Interakcije sa laboratorijskim testovima:

Primjena paracetamola u visokim dozama može utjecati na određivanje glukoze u krvi metodom oksidaza-peroksidaze.

Primjena paracetamola može utjecati na testove za određivanje mokraćne kiseline u krvi metodom fosforvolframove kiseline.

*Ostale interakcije*

Flukloksacilin: Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

S obzirom na ograničene podatke o visokim dozama vitamina C tijekom trudnoće i dojenja, uporaba Efferalgana s vitaminom C tijekom trudnoće i dojenja ne preporučuje se, osim pod nadzorom liječnika.

#### Paracetamol

##### Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

##### Dojenje

Nakon oralne primjene, paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Zabilježeni su slučajevi osipa u dojenčadi. Međutim, smatra se da se paracetamol može koristiti tijekom perioda dojenja. Ipak, potreban je oprez pri primjeni Efferalgana s vitaminom C šumećih tableta kod žena koje doje.

##### Askorbatna kiselina

Askorbatna kiselina prelazi iz majčinog u fetalni krvotok aktivnim transportnim mehanizmima. Askorbatna kiselina se izlučuje u majčino mlijeko. Epidemiološki i ograničeni klinički podaci ne ukazuju na odstupanje u preporučenom unosu askorbatne kiseline u trudnica i dojilja (vidjeti dio 5.2.).

Zbog ograničenih podataka o primjeni visokih doza askorbatne kiseline tijekom trudnoće i dojenja primjena ovog lijeka tijekom trudnoće i dojenja ne preporučuje se osim pod nadzorom liječnika.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema primjenjivih podataka.

#### 4.8. Nuspojave

Budući da su niže navedene nuspojave zabilježene temeljem prijavljivanja na dobrovoljnoj bazi i populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće odrediti frekvenciju njihovog pojavljivanja.

Procjena pojavljivanja nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ )
- Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

#### Nuspojave zabilježene pri primjeni paracetamola u postmarketingu

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Nepoznato</i>	trombocitopenija, leukopenija i neutropenija

<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	<i>Nepoznato</i>	anafilaktička reakcija (uključujući hipotenziju), anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti i angioedem
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<i>Nepoznato</i>	metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	<i>Nepoznato</i>	bronhospazam
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<i>Nepoznato</i>	proljev, bol u abdomenu
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	<i>Nepoznato</i>	povećanje enzima jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<i>Nepoznato</i>	urtikarija, eritem, osip, purpura, fiksna erupcija izazvana lijekom
	<i>Vrlo rijetko</i>	ozbiljne kožne reakcije (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom).

\* Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutationa u tih bolesnika.

*Nuspojave zabilježene pri primjeni askorbatne kiseline u postmarketingu*

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<i>Nepoznato</i>	proljev, bol u abdomenu.
<b>Poremećaji živčanog sustava:</b>	<i>Nepoznato</i>	omaglica
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	<i>Nepoznato</i>	hiperoksalurija, kromaturija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<i>Nepoznato</i>	urtikarija, osip

*Nuspojave zabilježene pri primjeni paracetamola + askorbatne kiseline u postmarketingu  
Vezano uz Efferalgan sa vitaminom C šumeće tablete*

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	<i>Nepoznato</i>	agranulocitoza
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<i>Nepoznato</i>	bol u abdomenu
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	<i>Nepoznato</i>	hepatitis
<b>Poremećaji imunološkog</b>	<i>Nepoznato</i>	anafilaktička reakcija, reakcije

<b>sustava</b>		preosjetljivosti
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<i>Nepoznato</i>	angioedem, dermatitis, svrbež, osip, urtikarija

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

### **Paracetamol**

#### Znakovi i simptomi

Postoji rizik od predoziranja, posebno u bolesnika sa oboljenjem jetre, u slučaju kroničnog alkoholizma, u bolesnika s kroničnom pothranjenošću, u bolesnika na terapiji induktorima enzima, u starijih osoba i u male djece. Predoziranje može biti sa smrtnim ishodom, posebno u ovim slučajevima.

Simptomi koji se općenito javljaju unutar prva 24 sata su mučnina, povraćanje, anoreksija, bljedilo, malaksalost i dijaforeza

Predoziranje s više od 7,5 g paracetamola u obliku pojedinačne doze u odraslih ili 140 mg/kg tjelesne težine u obliku pojedinačne doze u djece, uzrokuje citolitički hepatitis sklon izazivanju potpune i ireverzibilne nekroze, koja ima za posljedicu hepatocelularnu insuficijenciju, metaboličku acidozu (koja u određenim slučajevima može biti podrijetlom iz mliječne ili piroglutaminske kiseline) i encefalopatiju, što može dovesti do kome i smrti.

Istovremeno, povišene razine jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina opažaju se zajedno sa sniženom razinom protrombina, koja se može javiti 12 do 48 sati nakon primjene lijeka.

Klinički simptomi oštećenja jetre obično se javljaju nakon 1 do 2 dana i dostižu maksimum nakon 3 do 4 dana.

U slučaju predoziranja paracetamolom opaženi su sljedeći događaji:

- akutno zatajenje bubrega,
- diseminirana intravaskularna koagulacija,
- rijetki slučajevi akutnog pankreatitisa.

#### Mjere zbrinjavanja

- Hitan prijem u bolnicu
- Prije početka liječenja potrebno je uzeti uzorak krvi u epruvetu kako bi se odredile početne razine paracetamola u plazmi što je prije moguće, ali ne prije 4 sata nakon uzimanja paracetamola.
- Brzo odstranjenje progutanog sadržaja ispiranjem želuca.
- Uobičajeno liječenje predoziranja uključuje što raniju primjenu antidota N-acetilcisteina (NAC), intravenskim ili oralnim putem, ukoliko je moguće unutar 8 sati od uzimanja paracetamola. Antidot postiže zaštitno djelovanje čak i nakon 16 sati
- Simptomatsko liječenje
- Na početku terapije treba napraviti testove funkcije jetre i ponavljati ih svaka 24 sata. U većini slučajeva jetrene transaminaze se vraćaju na normalne vrijednosti unutar 1 do 2 tjedna s potpunim oporavkom funkcije jetre. U vrlo teškim slučajevima, može biti neophodna transplantacija jetre.

### **Askorbatna kiselina**

#### Znakovi i simptomi

Vitamin C u dozama većim od 1 g može izazvati probavne smetnje (pečenje u želucu, proljev) i poremećaje urinarnog trakta (oksalati, cistični i/ili urični kamenci)

Askorbatna kiselina kada se uzima u visokim dozama (u dozama većim od 2 g/dan) može utjecati na laboratorijske testove: određivanje kreatinina ili glukoze u krvi i urinu (strip testovi za dijabetes koji koriste glukoza-oksidadu).

Rizik nastanka hemolize kod osoba sa manjkom G6PD postoji ako se uzimaju doze vitamina C više od 3 g/dan.

#### Mjere zbrinjavanja

U slučaju sumnje na predoziranje askorbatnom kiselinom, potrebno je simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, Ostali analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BE51

Paracetamol je derivat para-aminofenola s analgetskim, antipiretičkim i slabim protuupalnim djelovanjem. Precizan mehanizam djelovanja paracetamola kao analgetika i antipiretika još uvijek nije poznat. Mehanizam djelovanja uključuje centralne i periferne učinke.

Vitamin C je vitamin topljiv u vodi i neophodan je vitamin za ljude jer ga je zbog nedostatka enzima gulonolacton oksidaze nemoguće sintetizirati. Sudjeluje kao kofaktor u brojnim oksidoredukcijskim reakcijama u organizmu. U svojoj strukturi vitamin C je povezan s glukozom, sadrži 6 ugljikovih atoma i postoji u 2 interkonvertibilne forme: L-askorbatna kiselina reducirani oblik i L-dehidroaskorbatna kiselina, oksidirani derivat.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### **Paracetamol:**

##### Apsorpcija

Apsorpcija paracetamola nakon oralne primjene je brza i potpuna.

Maksimalne koncentracije lijeka u plazmi postižu se 10 do 60 minuta nakon uzimanja lijeka.

##### Distribucija

Paracetamol se brzo razdjeljuje u sva tkiva. U odraslih, volumen distribucije paracetamola je približno od 1 do 2 L/kg a u djece u rasponu od 0,7 do 1,0 L/kg. Koncentracije u krvi, slini i plazmi su usporedive.

Paracetamol se slabo veže za proteine plazme.

##### Metabolizam

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri. Dva glavna metabolička puta su konjugacija kojom nastaju glukuronidi i konjugacija kojom nastaju sulfati. Kada se primjenjuju doze iznad terapijskog raspona, kod drugog od ovih puteva dolazi do brzog zasićenja. Metabolički put manjeg opsega, kataliziran pomoću citokroma P450, dovodi do stvaranja intermedijarnog reagensa, koji se pod normalnim uvjetima uporabe brzo detoksicira pomoću reduciranog glutaciona i eliminira mokraćom nakon konjugacije u cistein i merkaptopuričnu kiselinu. Ipak, kod masivnog trovanja količina ovog toksičnog metabolita je povećana.

##### Eliminacija

Eliminacija se uglavnom odvija putem mokraće. Približno 90% primijenjene doze eliminira se putem bubrega unutar 24 sata, uglavnom u obliku konjugata glukuronida (približno 60%) i u obliku konjugata sulfata (približno 30%).

Manje od 5% se izlučuje u nepromijenjenom obliku.

Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 2 sata.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega izlučivanje paracetamola je neznatno usporeno. Izlučivanje konjugata glukuronida i sulfata je sporije u osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa zdravim osobama. Stoga, preporučuje se produženje najmanjeg intervala između dvije primjene na 6 do 8 sati, kada se paracetamol primjenjuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre

Određena klinička ispitivanja su ukazala na umjereni poremećaj metabolizma paracetamola u bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije jetre, uključujući cirozu uzrokovanu alkoholom, što se odražava povećanim koncentracijama paracetamola u plazmi i produženim poluvremenom eliminacije. U ovim slučajevima, povećano poluvrijeme eliminacije je bilo u vezi sa smanjenim sintetskim kapacitetom jetre. Stoga, paracetamol treba primjenjivati sa oprezom u bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre. Primjena paracetamola je kontraindicirana kod dekompenzirane aktivne bolesti, posebno hepatitisa uzrokovanog alkoholom, zbog indukcije CYP 2E1, što dovodi do povećanog stvaranja hepatotoksičnog metabolita paracetamola.

#### Starije osobe

Farmakokinetika i metabolizam paracetamola su neznatno ili nimalo izmijenjeni u starijih osoba. Nije potrebno prilagođavanje doze u ovoj populaciji.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri paracetamola opažene kod dojenčadi i djece slične su onima, opaženim u odraslih, osim što je poluvrijeme eliminacije neznatno kraće (oko 2 sata) u odnosu na odrasle. U novorođenčadi, poluvrijeme eliminacije je duže nego u dojenčadi (oko 3,5 sata). U novorođenčadi, dojenčadi i djeca u dobi do 10 godina izlučuje se značajno manje glukuronida i više sulfatnih konjugata nego u odraslih. Ukupno izlučivanje paracetamola i njegovih metabolita je isto u svim dobnim skupinama.

### **Askorbatna kiselina:**

#### Apsorpcija

Vitamin C se lako apsorbira iz gastrointestinalnog trakta putem mehanizma zasićenog aktivnog transporta u tankom crijevu.

#### Distribucija

Vitamin C se distribuira svim tkivima u tijelu. Vitamin C se ne veže za proteine plazme. Najveće koncentracije vitamina C nalaze se u nadbubrežnim žlijezdama, hipofizi, mrežnici i leukocitima. Vrijednosti u plazmi i urinu nisu pouzdani pokazatelji zaliha u tijelu jer one pokazuju samo nedavan unos. Koncentracija u leukocitima se koristi za određivanje preporučenog dnevnog unosa vitamina C tako da unos postigne gotovo maksimalnu koncentraciju u neutrofilima s minimalnim izlučivanjem askorbata urinom.

#### Metabolizam

Vitamin C se prenosi kroz stanične membrane i kao askorbat i dihidroaskorbinska kiselina, što se svede na, askorbat nakon ulaska u stanicu. Specifični mehanizmi prijenosa nisu jasno razumljivi i podaci o određivanju specifičnih metabolita u urinu kao što su oksalat, diketogulonska kiselina, askorbat-2-sulfat i dihidroaskorbinske kiseline su ograničeni i pod utjecajem moguće degradacije askorbata i drugih čimbenika, kao što su pojedinačni unos i status napunjenosti.

### Eliminacija

Vitamin C se izlučuje primarno u urinu, djelomično kao askorbat u obliku raznih askorbatnih metabolita, uključujući oksalat, čiji relativni omjer ovisi o dozi, statusu napunjenosti, funkcije bubrega i drugih čimbenika. Izlučivanje u urinu predstavlja zasićenost leukocita.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Učinci paracetamola u prehrani štakora i miševa procjenjivani su na 0,600, 3000, i 6000 ppm tijekom 2 godine. Nije bilo dokaza o kancerogenom djelovanju paracetamola u mužjaka štakora niti u mužjaka i ženki miševa. Dvosmisleni dokaz kancerogenog djelovanja uočen je u ženki štakora na temelju povećane incidencije leukemije mononuklearnih stanica.

Usporedni pregled literature o genotoksičnosti i kancerogenosti paracetamola pokazao je da se genotoksični učinci paracetamola pojavljuju samo u dozama iznad preporučenog raspona što rezultira teškim toksičnim učincima, uključujući izraženu toksičnost na jetru i koštanu srž. Granične razine genotoksičnosti ne dostižu se pri terapijskim dozama paracetamola. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na kancerogeni potencijal pri dozama koje nisu hepatotoksične. Tumorigeni učinci paracetamola uočeni su u starijim ispitivanjima i samo pri primjeni vrlo visokih citotoksičnih doza. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenkarbonat,  
kalijev hidrogenkarbonat,  
citratna kiselina bezvodna,  
natrijev benzoat,  
natrijev dokuzat,  
povidon,  
sorbitol.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema primjenjivih podataka.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati zaštićeno od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Polipropilenska tuba sa sredstvom za sušenje u polietilenskom čepu.  
Jedna tuba sa 10 šumećih tableta.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UPSA SAS  
3, rue Joseph Monier  
92500 Rueil-Malmaison  
Francuska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-335812549

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 1998.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. svibnja 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. ožujka 2026.