

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lekadol forte 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, a ravne s druge strane. Tablete su duljine $20,00 \pm 0,10$ mm i širine $10,00 \pm 0,10$ mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjerene boli i snižavanje povišene tjelesne temperature.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije) i adolescenti stari 16 godina i više (tjelesne težine > 50 kg)

Uobičajena doza je 500 mg do 1000 mg po potrebi svakih 4 do 6 sati, do najviše 3 g na dan.

Najveća pojedinačna doza je 1000 mg. Lijek se smije uzeti najviše 4 puta na dan.

Najveća dnevna doza ne smije se prekoračiti zbog rizika od ozbiljnog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.4 i 4.9).

Adolescenti stari 12-15 godina (tjelesne težine 43-50 kg)

Pola tablete (500 mg) po potrebi svaka 4 sata. Nemojte uzeti više od 2 g paracetamola tijekom bilo kojeg 24-satnog razdoblja. Lijek se smije uzeti najviše 4 puta na dan.

Pedijatrijska populacija

Lekadol forte 1000 mg filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu mlađu od 12 godina jer jačina doze ne odgovara ovoj dobnoj skupini. Međutim, postoje odgovarajuće jačine doze i/ili oblik lijeka prikladni za ovu dobnu skupinu.

Oštećenje jetrene i bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije ili u bolesnika s Gilbertovim sindromom treba primijeniti nižu dozu lijeka ili produljiti razmak između pojedinih doza (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom treba smanjiti dozu:

Glomerularna filtracija	Doza
10-50 ml/min	500 mg svakih 6 sati
<10 ml/min	500 mg svakih 8 sati

Navedene doze ne smiju se ponavljati češće od svaka 4 sata i ne smiju se dati više od 4 doze tijekom bilo kojeg 24-satnog razdoblja.

Maksimalno trajanje kontinuirane primjene bez savjeta liječnika: 3 dana.

Potrebno je uzeti najnižu učinkovitu dozu lijeka kroz najkraće potrebno razdoblje.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tabletu je potrebno uzeti s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lekadol forte 1000 mg filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu mlađu od 12 godina. Međutim, postoje odgovarajuće jačine doze i/ili oblik lijeka prikladni za ovu dobnu skupinu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paracetamol treba uzimati s oprezom u odraslih i adolescenata koji teže manje od 50 kg.

Navedena doza ne smije se prekoračiti.

U slučaju pojave visoke tjelesne temperature ili znakova sekundarne infekcije ili trajanja simptoma duže od 3 dana, potrebno je zatražiti liječnički savjet.

Općenito se lijekovi koji sadrže paracetamol smiju uzimati samo 3 dana bez savjetovanja s liječnikom ili stomatologom, i ne u visokim dozama.

Bolesnike treba savjetovati da istodobno ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol.

Paracetamol treba uzimati s oprezom u slučaju dehidracije ili kronične malnutricije.

Savjetuje se oprez tijekom primjene paracetamola u bolesnika s teškim bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dio 4.2) ili teškom hemolitičkom anemijom. Opasnost od predoziranja je veća u bolesnika s

necirotičnim bolestima jetre prouzrokovanih alkoholom. U bolesnika koji su alkoholičari potrebno je smanjiti dozu. U ovim slučajevima dnevna doza ne smije prelaziti 2 grama.

Oprez je potreban kada se paracetamol uzima u kombinaciji s CYP3A4 induktorima ili tvarima koje induciraju jetrene enzime, poput rifampicina, cimetidina ili antiepileptika (npr. glutetimid, fenobarbital ili karbamazepin).

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Gilbertov sindrom (Meulengrachtova bolest)

Paracetamol se metabolizira putem enzima čija je aktivnost smanjena u osoba s Gilbertovim sindromom. Stoga, skupina ljudi s Gilbertovim sindrom može imati povećani rizik od toksičnosti paracetamola.

Ostala zapažanja:

Dugotrajno liječenje glavobolja primjenom analgetika može ih pogoršati. Ako se ova situacija doživi ili se na nju sumnja, potrebno je zatražiti liječnički savjet i prekinuti liječenje. Na dijagnozu glavobolje prouzrokovane prevelikom primjenom lijekova (MOH, engl. *medication overuse headache*) se mora posumnjati u bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovitog uzimanja lijekova za suzbijanje glavobolje.

Općenito, redovito uzimanje analgetika, osobito kombinacija nekoliko djelatnih tvari s analgetskim djelovanjem, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega. Zbog toga se navedeno mora izbjegavati.

Nagli prekid uzimanja nakon dugotrajne primjene, visoke doze, nepravilno uzimanje analgetika, mogu dovesti do glavobolja, umora, bolova u mišićima, nervoze i simptoma autonomnog živčanog sustava. Navedeni simptomi ustezanja se povlače kroz nekoliko dana. Do tada se mora izbjegavati daljnje uzimanje analgetika i ne započinjati ponovno liječenje bez nadzora liječnika.

Bolesnike treba savjetovati sukladno tome.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje paracetamola s:	Moguće nuspojave:
Zidovudin	Povećan je rizik od razvoja neutropenije. Paracetamol se smije uzimati istodobno sa zidovudinom samo uz liječnički nadzor.
Antikoagulansi (varfarin, kumarin)	Produljeno redovito svakodnevno uzimanje paracetamola (od 1500 mg ili više) može pojačati učinak antikoagulansa, s povećanim rizikom od krvarenja; povremene doze nemaju značajan učinak.
Lijekovi koji ubrzavaju pražnjenje želuca (npr. metoklopramid)	Mogu ubrzati apsorpciju i početak djelovanja paracetamola.
Kolestiramin	Smanjuje resorpciju paracetamola. Unos

	kolestiramina i paracetamola treba biti u razmaku od najmanje jednog sata.
Probenecid	Probenecid smanjuje klirens paracetamola za gotovo 50%. Stoga dozu paracetamola treba prepoloviti tijekom istodobne primjene.
Lijekovi koji induciraju enzime (npr. rifampicin, primidon, cimetidin, barbiturati, određeni antiepileptici, gospina trava)	Lijekovi koji induciraju enzime mogu potaknuti smanjenje koncentracije u plazmi i smanjiti učinkovitost paracetamola. Nadalje, očekuje se veći rizik od oštećenja jetre u bolesnika koji se istodobno liječe induktorima enzima i najvećim terapijskim dozama paracetamola.
Potencijalno hepatotoksične tvari (npr. alkohol)	Povećavaju rizik od toksičnosti za jetru.
Lamotrigin	Paracetamol može smanjiti bioraspoloživost lamotrigina, s mogućim smanjenjem njegovog učinka, zbog moguće indukcije njegovog metabolizma u jetri.
Kloramfenikol	Paracetamol može povećati koncentraciju kloramfenikola u plazmi. Savjetuje se praćenje koncentracija u plazmi tijekom liječenja injekcijama kloramfenikola.
Salicilamid	Salicilamid može produžiti poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) paracetamola.
Izoniazid	Smanjuje klirens paracetamola, s mogućim pojačanjem njegovog djelovanja i/ili toksičnosti, inhibicijom njegovog metabolizma u jetri.
Flukloksacilin	Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

Učinak na rezultate laboratorijskih pretraga

Paracetamol može utjecati na vrijednosti mokraćne kiseline određene metodom fosfotungstične kiseline i određivanje vrijednosti glukoze u krvi metodom glukoza oksidaza-peroksidaza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Paracetamol se nakon oralne primjene izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko. Nisu opisane nuspojave u dojene djece. Terapijske doze ovog lijeka mogu biti primijenjene tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Lekadol forte 1000 mg filmom obložene tablete ne utječu ili imaju zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najčešćih, koristeći sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost nuspojava je utvrđena na temelju spontanijh prijava tijekom postmarketinškog praćenja.

Tablični popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	anemija, koja nije povezana s hemolizom i depresijom koštane srži, depresija koštane srži, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaksija Stevens Johnsonov sindrom
Srčani poremećaji	Rijetko	edem
Krvožilni poremećaji	Rijetko	edem
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo rijetko	bronhospazam u bolesnika osjetljivih na acetilsalicilnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	egzokrini poremećaji gušterače, akutni i kronični pankreatitis, hemoragija, bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje, zatajenje jetre, nekroza jetre, žutica
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	disfunkcija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	svrbež, osip, znojenje, purpura, angioedem, urtikarija
	Vrlo rijetko	prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	nefropatije, nefropatije i tubularni poremećaji

*Paracetamol je lijek široke primjene i izvješća o nuspojavama su rijetka i općenito su povezana s predoziranjem.

Nefrotoksični učinci su manje česti i prijavljivani slučajevi nisu bili povezani s primjenom terapijskih doza lijeka već nakon produžene primjene lijeka.

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

4.9 Predoziranje

Paracetamol može uzrokovati trovanje, osobito u starijih osoba, mlađe djece, bolesnika s jetrenim bolestima, u slučaju kroničnog alkoholizma i u bolesnika s kroničnom malnutricijom. U navedenim slučajevima predoziranje može biti smrtonosno.

Već primjena 6 g Lekadol forte 1000mg filmom obloženih tableta može dovesti do oštećenja jetre (u djece: više od 140 mg/kg); više doze uzrokuju ireverzibilnu nekrozu jetre.

Oštećenje jetre je moguće u odraslih osoba koji uzmu 10 g ili više paracetamola. Unošenje 5 g ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre kod bolesnika s faktorima rizika (vidjeti ispod).

Smatra se da se oslobođene količine toksičnog metabolita (koji se obično odgovarajuće detoksicira glutationom tijekom primjene normalnih doza paracetamola) nepovratno vežu za jetreno tkivo.

Faktori rizika su ako bolesnik:

- dugotrajno uzima karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampicin, gospinu travu ili druge lijekove koji induciraju jetrene enzime ili
- redovito konzumira alkohol u većim količinama od preporučljivih ili
- ima manjak glutaciona, kao posljedica poremećaja u prehrani, cistične fibroze, infekcije HIV-om, gladovanja ili kahesije.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su mučnina, povraćanje, anoreksija, bljedilo i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja lijeka. Mogu nastupiti poremećaji u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, hemoragije, hipoglikemije, moždanog edema i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom koju snažno nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljena je i pojava srčanih aritmija i pankreatitisa.

Hitno liječenje

- Hitna hospitalizacija.
- Mora se uzeti uzorak krvi za određivanje razine paracetamola, što je prije moguće nakon predoziranja.
- Brza evakuacija unesenog lijeka ispiranjem želuca i potom primjenom aktiviranog ugljena (adsorbens) i natrijevog sulfata (laksativ).
- Dijaliza može sniziti koncentraciju paracetamola u plazmi.
- Liječenje se sastoji od intravenske ili oralne primjene antidota N-acetilcisteina (NAC), ako je moguće, unutar 10 sati od uzimanja. N-acetilcistein može pružiti zaštitu čak i nakon 10 sati, ali se u tom slučaju liječenje produžuje.
- Simptomatsko liječenje.
- Potrebno je provesti testove jetrene funkcije na početku liječenja i ponavljati ih svaka 24 sata. U većini slučajeva se jetrene transaminaze vraćaju u normalu nakon jednog do dva tjedna s potpunim oporavkom jetrene funkcije. Međutim, u vrlo teškim slučajevima, može biti indicirana transplantacija jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici; anilidi, ATK oznaka: N02BE01

Paracetamol je antipiretik i analgetik. Antipiretički učinak paracetamola nastaje djelovanjem na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu, a analgetički podizanjem praga boli. Paracetamol ima jednako analgetičko i antipiretičko djelovanje slično acetilsalicilnoj kiselini, ali nema korisno protuupalno djelovanje.

Paracetamol stvara analgetički učinak inhibicijom sinteze prostaglandina. Prostaglandini povećavaju osjetljivost receptora za bol na mehaničku stimulaciju ili na druge kemijske medijatore. Paracetamol snižava tjelesnu temperaturu u bolesnika s vrućicom, ali rijetko snižava normalnu tjelesnu temperaturu. Ovo je ponovno posljedica inhibicije sinteze i otpuštanja prostaglandina. Lijek također djeluje na hipotalamus kako bi stvorio antipiretički učinak; povećava se gubitak topline kao posljedica vazodilatacije i pojačanog perifernog protoka krvi.

Bolesnici preosjetljivi na acetilsalicilnu kiselinu općenito dobro podnose paracetamol.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Paracetamol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Najviša koncentracija u plazmi postiže se nakon 30 minuta do 2 sata nakon oralne primjene.

Distribucija

Volumen distribucije paracetamola iznosi otprilike 1 l/kg tjelesne težine. Vezivanje za proteine plazme je zanemarivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, premda to ovisi o dozi.

Metabolizam

Paracetamol se metabolizira u jetri i izlučuje u urin, uglavnom kao konjugat glukuronida i sulfata s otprilike 10% konjugata glutationa.

Eliminacija

Manje od 5% se izlučuje kao nepromijenjen paracetamol. Poluvijek eliminacije varira od 1- 4 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima akutne, (sub)kronične i kronične toksičnosti paracetamola na štakorima i miševima, uočene su gastrointestinalne lezije, promjene broja krvnih stanica, degenerativne promjene parenhima jetre i bubrega te čak nekroze. Nastale promjene mogu se pripisati s jedne strane mehanizmu djelovanja i s druge strane metabolizmu paracetamola. Opsežna ispitivanja nisu ukazala na postojanje značajnog genotoksičnog rizika primjenom terapijskih, tj. ne-toksičnih doza.

Dugogodišnja ispitivanja na štakorima i miševima nisu ukazala na postojanje značajnog kancerogenog učinka primjenom paracetamola u dozama koje nisu hepatotoksične.

Paracetamol prolazi kroz placentu.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

škrob, prethodno geliran
kukuruzni škrob
povidon
stearatna kiselina
talk

Film ovojnica:

Opadry White (Y-1-7000) sadrži:
titanijev dioksid (E171)
makrogol
hipromeloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/Al blisteri pakirani u kartonske kutije.

10 filmom obloženih tableta u blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-302141116

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14.lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. svibnja 2023.