

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lekadol plus C granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 vrećica (5 g granula) sadrži 500 mg paracetamola i 300 mg askorbatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu.

Opis: žuta, sitna zrnca.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Granule Lekadol plus C namijenjene su za liječenje odraslih i djece starije od 12 godina.

Topli napitak Lekadol plus C preporučuje se kod gripe i prehlade za ublažavanje tegoba kao što su:

- povišena tjelesna temperatura
- glavobolja
- bolovi u mišićima i zglobovima
- bolovi u grlu.

Uporaba otopine ima značajnu prednost pred običnim tabletama, jer bolesnici s upaljenim grlom i upaljenom sluznicom u ustima lakše mogu popiti topli napitak nego progutati tabletu. Uzimanje većih količina tekućine poželjno je u bolesnika s gripom ili prehladom. Napitak je također pogodan za bolesnike kod kojih je uporaba acetilsalicilne kiseline kontraindicirana.

Vitamin C (askorbatna kiselina) nadoknađuje povećane potrebe organizma za tim vitaminom tijekom prehlade i gripe.

Lekadol plus C ne sadržava šećer (saharozu).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i djecu stariju od 12 godina je jedna vrećica granula, 4 do 6 puta na dan.

Maksimalna doza je 6 vrećica na dan.

Između pojedinih doza mora proći najmanje 4 sata.

Trajanje liječenja

Dozvoljeno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom ukoliko se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju je 3 dana.

Posebna populacija

Bolesnici s jetrenom insuficijencijom

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre ili bolesnika s Gilbert-ovim sindromom, doza lijeka se mora smanjiti ili se mora produžiti interval između doziranja.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega, doza lijeka se mora smanjiti ili se mora produžiti interval između doziranja.

U slučajevima teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina <10 ml/min odnosno $0,17$ ml/s) razmak između pojedinih doza ne smije biti kraći od 8 sati, a u slučajevima klirens kreatinina $10-50$ ml/min razmak između doza ne smije biti kraći od 6 sati.

Bolesnici na hemodijalizi

Hemodijaliza smanjuje koncentraciju paracetamola u krvi; zbog toga, ovim bolesnicima treba dati dodatnu dozu paracetamola nakon dijalize.

Stariji bolesnici

Starijim bolesnicima nije potrebno prilagođavati dozu, unatoč produljenju poluživota paracetamola.

Način primjene

Sadržaj jedne vrećice treba usuti u šalicu ili čašu, preliti s približno 2 dl tople (ali ne kipuće) vode ili čaja, dobro promiješati i popiti dok je još toplo. Napitak treba pripremiti neposredno prije primjene.

Hrana može smanjiti apsorpciju lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Granule Lekadol plus C ne smiju uzimati bolesnici:

- preosjetljivi na djelatne tvari (paracetamol, askorbatnu kiselinu) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- s teškim poremećajima u radu jetre (Child-Pugh ≥ 9)
- s teškim poremećajem funkcije bubrega, te s pomanjkanjem enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, jer u ovih bolesnika uzimanje velike količine askorbatne kiseline može izazvati hemolizu. U pojedinim slučajevima hemoliza se također razvila i nakon primjene paracetamola.
- koji imaju žuticu (ikterus)
- s hiperoksalurijom i oksalatnim bubrežnim kamencima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oprez je potreban u:

- bolesnika s blago ili umjereno smanjenom funkcijom jetre (Child-Pugh < 9); kod dugotrajne primjene lijeka potrebno je kontrolirati rezultate testova funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)
- bolesnika s blago ili umjereno smanjenom funkcijom bubrega
- alkoholičara i osoba koje svakodnevno konzumiraju veće količine alkohola; Istodobno konzumiranje alkohola i primjena paracetamola može povećati opasnost od hepatotoksičnosti i želučanog krvarenja. Zbog toga bolesnike treba upozoriti da tijekom uzimanja paracetamola, ne smiju piti alkoholna pića.
- bolesnika s problemom skladištenja željeza (talasemijom major, sideroblastičnom anemijom ili hemokromatozom)
- bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji utječu na jetru (vidjeti dio 4.5)

U ovim slučajevima, bolesnik smije uzimati lijek samo pod nadzorom liječnika.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje 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.

Bolesnike treba upozoriti da istovremeno ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol, zbog rizika od teškog oštećenja jetre u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.9).

Dugotrajna primjena analgetika može izazvati glavobolju koju ne treba liječiti povećanjem doze analgetika.

Općenito, dugotrajna primjena analgetika, osobito kombinacije nekoliko analgetika može dovesti do perzistentne nefrotoksičnosti uz rizik od bubrežnog zatajenja (nefropatija uzrokovana analgeticima).

Lijek se smije uzimati samo kratkotrajno. Ukoliko se nakon 3 dana simptomi bolesti pogoršaju ili se ne poboljšaju, potrebno je kontaktirati liječnika i pažljivo odrediti daljnji tijek liječenja, jer ovaj lijek može prikriti simptome infekcije.

Potreban je oprez prilikom primjene Lekadol plus C granula u bolesnika koji imaju oksalate u mokraći (oksalatni bubrežni kamenci).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj vrećici (5 g granula), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- **Hepatotoksične tvari** mogu povećati mogućnost nakupljanja paracetamola i predoziranje njime. Rizik od hepatotoksičnosti paracetamola može se povećati s istodobnom primjenom lijekova koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime kao što su barbiturati, antiepileptici (npr. fenitoin, fenobarbital i karbamazepin), te lijekovima za liječenje tuberkuloze (rifampicin i izonijazid).
- Antikoagulacijski učinak **varfarina i drugih kumarina** može se pojačati redovitom dugotrajnom istodobnom primjenom s paracetamolom, uz povećanje rizika od krvarenja. U bolesnika koji istodobno uzimaju paracetamol (preko 2 g dnevno) i antikoagulanse u nekom dužem vremenskom periodu (dulje od tjedan dana), mora se kontrolirati vrijednost protrombinskog vremena. Povremena uporaba paracetamola nema nikakav značajniji utjecaj.
- Paracetamol produljuje poluvrijeme eliminacije **kloramfenikola**, pa tako povećava njegovu toksičnost.
- Dugotrajna istovremena primjena paracetamola i **acetilsalicilne kiseline** kao i **drugih analgetika i antipiretika** nije preporučljiva zbog povećanog rizika od nastanka analgetske nefropatije i bubrežne papilarne nekrolize.
- **Salicilamid** produljuje poluvrijeme eliminacije paracetamola.
- Istodobna primjena paracetamola i **nefrotoksičnih lijekova** povećava rizik od nastanka akutne tubularne nekroze.
- Redovita istodobna primjena paracetamola sa **zidovudinom** može uzrokovati neutropeniju i povećati rizik od oštećenja jetre.
- Apsorpcija paracetamola može biti smanjena ako se on uzima istovremeno s **kolestiraminom**, ali ovo smanjenje se može minimalizirati ako se paracetamol uzme 1 sat prije ili 3 sata nakon uzimanja kolestiramina.

- **Metoklopramid** povećava brzinu apsorpcije paracetamola i povećava njegovu maksimalnu koncentraciju u plazmi. Na sličan način i **domperidon** može povećati brzinu apsorpcije paracetamola.
- Apsorpcija paracetamola u probavnom sustavu je usporena tijekom istodobne primjene s antikolinergicima (npr. propantelin) ili **aktivnim ugljenom**.
- **Probenecid** utječe na metabolizam paracetamola. U bolesnika koji istodobno s paracetamolom uzimaju probenecid, dozu paracetamola treba smanjiti.
- **Pramlintid** usporava, ali ne smanjuje opseg apsorpcije paracetamola.
- Istodobna primjena **ciprofloksacina** može odgoditi početak djelovanja paracetamola.
- Istodobna primjena **tropisetrona** ili **granisetrona** s paracetamolom potpuno blokira analgetski učinak paracetamola.
- U **alkoholičara** i osoba koje konzumiraju **veće količine alkohola** istodobna primjena paracetamola povećava rizik od oštećenja jetre i želučanog krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- Askorbatna kiselina povećava apsorpciju **željeza** i **aluminija** iz gastrointestinalnog trakta. Ovo treba uzeti u obzir osobito kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, bolesnika koji su na nadomjesnom liječenju željezom i onih koji uzimaju antacide koji sadrže aluminij.
- Kada se **deferoksamin** uzima istodobno s askorbatnom kiselinom, smanjuje se njegovo djelovanje i moguća je pojava dekompenzacije srca zbog povećane toksičnosti željeza u tkivima, osobito u tkivu srca.
- Askorbatna kiselina u velikim dozama smanjuje apsorpciju **varfarina** iz probavnoga sustava i tubularnu reapsorpciju nekih bazičnih lijekova, npr. **amfetamina** i **tricikličkih antidepresiva**. Prilikom istodobne primjene askorbatne kiseline i **estrogena** (etinilestradiol) može se povisiti koncentracija estrogena u plazmi.
- Askorbatna kiselina može smanjiti koncentraciju **propranolola** u plazmi zbog utjecaja na apsorpciju i utjecaja na prvi prolazak kroz jetru.
- Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s **flukloksacilinom** jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog pirolglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske pretrage

Paracetamol može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga; postoji mogućnost lažno pozitivnih rezultata kod mjerenja vrijednosti 5-hidroksiindolacetatne kiseline u urinu i lažno pozitivnih rezultata mokraćne kiseline u krvi određene metodom fosfotungstične kiseline.

Elektrokemijske metode određivanja glukoze u krvi mogu pokazati lažno pozitivne rezultate povećanih razina glukoze.

Pri dnevnim dozama askorbatne kiseline većim od 1 g kao učinkovit reducens askorbatna kiselina može poremetiti pojedine laboratorijske testove krvi i mokraće koji se zasnivaju na redox reakcijama i dati lažno pozitivne rezultate (npr. određivanje glukoze u krvi).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Potreban je oprez prilikom primjene lijeka tijekom trudnoće i dojenja. Nema kontroliranih studija u trudnica ni za paracetamol, niti za fiksnu kombinaciju paracetamola i askorbinske kiseline.

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama ukazuje da nema ni malformativne ni feto/neonatalne toksičnosti. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može koristiti tijekom trudnoće ako je klinički potreban, no treba ga koristiti u najnižoj učinkovitoj dozi, u najkraćem mogućem vremenu i s najmanjom mogućom učestalošću doziranja.

Nema dostupnih podataka iz kontroliranih ispitivanja o mogućim teratogenim učincima kombinacije ovih dvaju lijekova, pa se zbog toga uporaba ovog lijeka ne preporučuje, osobito u prvom tromjesečju trudnoće.

Dojenje

Općenito se Lekadol plus C ne bi trebao uzimati za vrijeme dojenja, osim po preporuci liječnika. Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini.

Dostupni objavljeni podaci ne kontraindiciraju dojenje.

Plodnost

Učinak Lekadol plus C granula na plodnost još nije posebno istražen. Pretklinička ispitivanja paracetamola ne ukazuju na njegov štetan učinak na plodnost tijekom primjene u terapijskim dozama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek nema utjecaja ili ima zanemarivo mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i učestalosti pojavljivanja:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rijetke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Vrlo rijetke ($< 1/10000$)

Nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Paracetamol

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: hemolitička anemija

Vrlo rijetko: agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija (izolirani slučajevi opisani u literaturi)

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: alergijske reakcije (svrbež, kožni osip, crvenilo ili urtikarija, napad astme), zbog kojih treba prekinuti liječenje, te znakovi anafilaktičke reakcije, jače izraženi simptomi reakcije preosjetljivosti (angioedem, dispneja, pojačano znojenje, mučnina, sniženje krvnog tlaka koje može uzrokovati anafilaktički šok)

Nepoznato: Stevens Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: žutica i povišene vrijednosti razine jetrenih transaminaza.

Vrlo rijetko: toksično oštećenje jetre (povezano s primjenom prevelikih doza i/ili dugotrajnim uzimanjem paracetamola)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: toksična analgetska nefropatija (povezana s dugotrajnom uporabom prevelikih doza paracetamola)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko su prijavljene ozbiljne kožne reakcije.

Askorbatna kiselina

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: pojava hemolize u bolesnika s nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze pri primjeni visokih doza askorbatne kiseline

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: primjena velikih doza askorbatne kiseline može uzrokovati poremećaj ravnoteže vode i elektrolita, potiskivanje aktivnosti kobalamina i ponovnu pojavu skorbuta.

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: glavobolja, nesanica

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: crvenilo

Probavni poremećaji

Nepoznato: mučnina, povraćanje, žgaravica, abdominalni grčevi. Proljev je zabilježen nakon primjene dnevnih doza viših od 1 g

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: hiperoksalurija, a potom i oksalatni bubrežni kamenci mogu se pojaviti nakon primjene visokih dnevnih doza

Nepoznato: pri primjeni doza većih od 600 mg može se pojaviti diureza

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

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 glutatona u tih bolesnika.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi predoziranja

Kod akutnog predoziranja, paracetamol može ispoljiti hepatotoksični učinak ili čak izazvati nekrozu jetre. Visoke doze paracetamola, uključujući visoku ukupnu razinu doze koja je postignuta kroz dulji vremenski period, mogu dovesti do analgetski uzrokovane nefropatije s ireverzibilnim zatajenjem jetre. Bolesnike treba upozoriti da istovremeno s ovim lijekom ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol.

Postoji opasnost od intoksikacije tijekom primjene paracetamola, osobito u starijih bolesnika, djece, bolesnika s bolestima jetre, kroničnih bolesnika niske tjelesne težine, kroničnih alkoholičara i pri istodobnoj primjeni lijekova koji induciraju enzime jetre.

Predoziranje paracetamolom može rezultirati zatajenjem jetre, encefalopatijom, komom i smrću.

Toksični učinci paracetamola mogu se razviti ako bolesnik uzme preveliku dozu paracetamola odjednom ili u ponovljenim dozama (6 do 10 g na dan, i to 1 do 2 dana).

Pri predoziranju paracetamolom stvara se velika količina metabolita N-acetil-p-benzokinoneimina, koji se veže na glutation i tako potroši sve njegove zalihe u tkivima, a zatim se veže na sulfhidrilne skupine staničnih elemenata i oštećuje jetrene stanice.

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su: bljedilo, mučnina, povraćanje, znojenje i anoreksija. Bol u abdomenu može biti prvi znak oštećenja jetre, što obično nije vidljivo tijekom 24 do 48 sati od primjene prevelike doze paracetamola i ponekad se može javiti sa zakašnjenjem od 4 do 6 dana nakon unosa. Oštećenje jetre je maksimalno 72 do 96 sati nakon unosa. Mogu se pojaviti nepravilnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, moždanog edema, pa i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom nekrozom bubrežnih kanala koje nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može se razviti i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljene su i srčane aritmije i pankreatitis.

Glavni kriterij pri izboru odgovarajućeg liječenja je podatak o potencijalno toksičnoj dozi koju je bolesnik uzio i stupnju toksičnosti. Kako bi se procijenila hepatotoksičnost, 4 sata nakon unosa treba započeti mjerenje koncentracije paracetamola u serumu (ranije izmjerene koncentracije nisu pouzdane). Stupanj moguće toksičnosti na jetru kod akutnog predoziranja paracetamolom određuje se nomogramom u koji je ucrтана serumska koncentracija paracetamola u odnosu na vrijeme koje je prošlo od unosa. Potrebno je razmotriti davanje aktivnog ugljena ako je prekomjerna doza uzeta unutar 1 sata. N-acetilcistein se može dati do 24 sata nakon uzimanja paracetamola, no maksimalni se terapijski učinak postiže u vremenu do 8 sati nakon uzimanja paracetamola. Učinkovitost antidota vrlo brzo opada s vremenom proteklom od ingestije. Ako je potrebno, bolesniku se može dati intravenski N-acetilcistein, prema propisanoj shemi doziranja. Ako nema poteškoća s povraćanjem, peroralno primijenjeni metionin također je učinkovit ako je dan unutar 10 do 12 sati od predoziranja i može biti prikladna alternativa u područjima udaljenima od bolnice. O zbrinjavanju bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, koji se jave više od 24 sata nakon predoziranja, valja se posavjetovati s Centrom za kontrolu otrovanja ili specijalistima odjela za liječenje bolesti jetre. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre i bubrega, pokazatelje zgrušavanja krvi, te status elektrolita i tekućine o organizmu.

Prevelike doze askorbatne kiseline mogu dovesti do pojave bubrežnih kamenaca, mučnine, upale sluznice želuca i proljeva.

U bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, uzimanje velikih količina askorbatske kiseline može uzrokovati hemolizu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali analgetici i antipiretici, paracetamol + vitamin C
ATK-klasifikacija: N 02 BE51

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-aminofenol) je učinkovit analgetik i antipiretik. U usporedbi s nesteroidnim protuupalnim lijekovima nema neželjenih učinaka na probavni sustav. U bolesnika koji uzimaju antikoagulanse, odnosno imaju u anamnezi čir želuca ili dvanaesnika, primjena paracetamola je sigurnija od primjene acetilsalicilne kiseline. Nasuprot ostalih lijekova iz te skupine, protuupalni učinak paracetamola je slab i klinički neznakažan.

Paracetamol djeluje kao antipiretik tako što inhibira sintezu prostaglandina u hipotalamusu. Mehanizam centralnog analgetskog djelovanja je kompleksan: zasniva se na inhibiciji sinteze prostaglandina i interakcija serotoniniskog i opioidnog sustava.

Askorbatna kiselina (vitamin C) je vitamin topljiv u vodi. Rezultati farmakodinamičkih pokusa pokazali su da je ona nužno potrebna za normalno funkcioniranje organizma. Askorbatna kiselina nužna je za sintezu kolagena i drugih unutarstaničnih sastojaka kože, hrskavice, zubi i kostiju, za normalno funkcioniranje mikrosoma i pretvorbu dopamina u noradrenalin. Aktivacija amidacije pomoću vitamina C nužna je pri sintezi oksitocina, antidiuretičkog hormona i kolekistokinina. Vitamin C pomaže održavati cjelovitost endotelne stijenke. Vitamin C sudjeluje i u sintezi folata, ali njegova točna uloga u eritropoezi još nije objašnjena. Povećana potreba organizma za vitaminom C kod povišene temperature i upale, te u trudnoći se povezuje s osnovnom značajkom tog vitamina da potiče redukciju slobodnih radikala. Različite nekliničke studije su pokazale da askorbatna kiselina djeluje imunomodulacijski na humoralnu i nespecifičnu imunost tijekom upalnih procesa. U nekliničkim studijama ispitivan je i njezin antioksidativni učinak.

Budući da ljudsko tijelo ne proizvodi askorbatnu kiselinu, mora se unositi u tijelo s hranom. Pomanjkanje vitamina C može izazvati skorbut.

Utvrđeno je da istodobna primjena paracetamola i soli vitamina C kod miševa uzrokuje bolji (askorbilstearat) ili jednak (askorbilpalmitat) antipiretički učinak nego primjena samoga paracetamola.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Paracetamol se brzo i gotovo potpuno apsorbira iz probavnoga sustava. Najviša koncentracija u plazmi postiže se već 30 do 60 minuta nakon primjene. Bioraspoloživost paracetamola iznosi $88 \pm 15\%$. Pri primjeni terapijskih doza vrijeme poluživota je $2 \pm 0,4$ sata. Koncentracija paracetamola u plazmi dostatna za terapijski učinak (analgetski i antipiretski) iznosi 10-20 $\mu\text{g/ml}$, dok je toksična koncentracija $> 300 \mu\text{g/ml}$. Nakon oralne primjene 500 mg paracetamola bioraspoloživost je 70%, a nakon doze od 1 do 2 g ona je 90%.

Nakon oralne primjene askorbatna kiselina se brzo apsorbira iz gornjega dijela tankog crijeva. Manje količine askorbatne kiseline preko crijeвне stijenke prenose se aktivnim transportom, a veće količine pasivnom difuzijom. Brzina i količina apsorpcije ovise o dozi lijeka i zasićenju. Kod dnevne doze od 180 mg apsorpcija je 80 do 90-postotna, kod dnevne doze od 1 g apsorpcija je 50 do 75-postotna, a kod doze od 1 do 5 g/dan apsorpcija se smanji na 15 do 25%. Vrijeme poluživota askorbatne kiseline je 10 sati.

Paracetamol ne remeti apsorpciju vitamina C i obratno.

Distribucija

Paracetamol se brzo i jednakomjerno raspoređuje po tijelu. Volumen raspodjele u tkivima je 1 l/kg. Paracetamol prolazi kroz posteljicu i krvno-moždanu pregradu. Najveću koncentraciju postiže unutar 2 do 3 sata nakon primjene. U majčino mlijeko izlučuje se 0,1 do 1,85% doze koju je primijenila dojilja.

Vezivanje za bjelančevine u plazmi kod normalnih koncentracija je 10 do 30%, a do 50% kod predoziranja.

Najviša serumska koncentracija askorbatne kiseline postiže se približno 2 do 3 sata nakon primjene. Normalna je serumska koncentracija askorbatne kiseline 10 mg/l, osobe s hipovitaminozom imaju u plazmi manje od 6 mg/l vitamina C, a osobe s klinički izraženim skorbutom manje od 2 mg/l. Askorbatna kiselina se jednakomjerno raspoređuje po tijelu. Ona prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Paracetamol se metabolizira u organizmu na dva načina. Većinom se metabolizira u jetri gdje se konjugira s glukuronskom kiselinom (60%), sulfatom (30%) i cisteinom (3%). Manje količine paracetamola metaboliziraju se pomoću citokrom P450 oksidaze. U tom procesu nastaje aktivni metabolit N-acetil-benzokinonimin, koji se veže s glutationom i izlučuje kao merkaptorna kiselina, ili se pak veže na cistein. Ako su ove zalihe iskorištene, aktivni metabolit se veže uz sulfhidrilne skupine jetrenih stanica i uzrokuje njihova oštećenja. U bolesnika koji već imaju oštećenje jetre i uzimaju doze veće od 150 mg/kg, paracetamol se metabolizira pomoću citokromoksidaze.

Askorbatna kiselina se metabolizira u jetri u dehidroksiaskorbatnu i oksalnu kiselinu, te djelomično u 2-sulfat-askorbatnu kiselinu.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iz plazmi iznosi 2 ± 0.4 sata kada se primjenjuje u terapijskim dozama. Tijekom 24 sata mokraćom se izluči 85% paracetamola u obliku metabolita, a samo 1% u nepromijenjenom obliku. Tako se 60 do 80% doze izluči u obliku konjugata s glukuronskom kiselinom, 20 do 30% sa sulfatom, manje od 3% s cisteinom i 1% u nepromijenjenom obliku.

Klirens iz plazme zdravih odraslih osoba normalne tjelesne mase iznosi $5,0 \pm 1,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$; snižen je u bolesnika s bolestima jetre, a povišen u pretilih osoba, trudnica i bolesnika s hipertireozom. Vrlo male količine paracetamola izlučuju se putem žuči.

Svi metabolički produkti askorbatne kiseline izlučuju se preko bubrega. Kad su dnevne doze askorbatne kiseline veće od dnevnih potreba, višak se izluči u nepromijenjenom obliku s mokraćom i stolicom. Doze do 3 g na dan izlučuju se pretežno s mokraćom, a veće sa stolicom. Vrijeme poluživota vitamina C (500 mg) je 14 dana, a za dozu od 1 g iznosi 13 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci praćeni u nekliničkim studijama pri primjeni doza iznad maksimalnih doza koje se primjenjuju u ljudi, pokazali su mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

Predoziranje može dovesti do ozbiljne hepatotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sukraloza
aroma limuna
levomentol
manitol
maltodekstrin
boja kinolin žuta (E104)
citratna kiselina, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Nema inkompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 vrećica (papir/PE/Al/PE) sa po 5 g granula

20 vrećica (papir/PE/Al/PE) sa po 5 g granula

10 vrećica (PET/Al/PE) sa po 5 g granula

20 vrećica (PET/Al/PE) sa po 5 g granula

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-604924146

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10 vrećica s po 5 g granula, u kutiji:

Datum prvog odobrenja: 03. rujna 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. lipnja 2015.

20 vrećica s po 5 g granula, u kutiji:

Datum prvog odobrenja: 14. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. rujna 2025.