

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Paracetamol Salvus 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela, duguljasta i bikonveksna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani, dužine 18,6 mm i širine 8,4 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Paracetamol Salvus je blagi analgetik i antipiretik i preporučuje se za:

- **ublažavanje blage do umjerene boli**, npr. kod glavobolje, uključujući migrenu i tenzijsku glavobolju, zubobolje, boli u leđima, reumatske i mišićne boli, dismenoreje, grlobolje, bolova uzrokovanih prehladom i gripom. Preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog artritisa kojeg je dijagnosticirao liječnik.
- **snižavanje povišene tjelesne temperature**

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih i djece starije od 6 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Potrebno je koristiti najnižu dozu potrebnu za postizanje učinkovitosti.

Preporučena doza ne smije se prekoračiti.

Odrasli i adolescenti u dobi od 16 godina i stariji:

1-2 tablete svakih 4-6 sati, prema potrebi, do 4 puta na dan. Najmanji interval doziranja je 4 sata. Najveća dnevna doza je 8 tableta (4 g paracetamola).

Djeca u dobi od 6-15 godina

Dob djeteta	Preporučena pojedinačna doza	Najveća učestalost doziranja/dan
6-10 godina	½ tablete	do 4 puta
10-12 godina	1 tableta	do 4 puta
12-15 godina	1-1 ½ tablete	do 4 puta

Najmanji interval između doziranja je 4 sata. Najveća dnevna doza je 10-15 mg/kg svakih 6 sati (što ukupno iznosi 60 mg/kg). Najviše 4 doze tijekom 24 sata.

Lijek Paracetamol Salvus 500 mg tablete nije namijenjen za djecu mlađu od 6 godina.

Dozvoljeno trajanje liječenja bez liječničkog savjeta: 3 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 preporuči 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.

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: osoba s tjelesnom težinom manjom od 50 kg, kroničnim alkoholizmom, kroničnom pothranjenošću (niske rezerve jetrenoga glutaciona) i dehidracijom.

Način primjene:

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

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

Primjena kod djece ispod 6 godina starosti.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Produženo uzimanje ovog lijeka, osim pod nadzorom liječnika, može biti štetno.

Ako simptomi potraju, potrebno je potražiti liječnički savjet.

Držati izvan pogleda i dohvata djece.

Paracetamol Salvus 500 mg tablete se ne smiju uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol, jer može doći do unosa prekomjerne doze paracetamola. Predoziranje paracetamolom može izazvati zatajenje jetre koje može dovesti do transplantacije jetre ili smrti (vidjeti dio 4.9).

Paracetamol treba primjenjivati s oprezom u slučaju: oštećenja funkcije jetre, kroničnog alkoholizma, prekomjernog unosa alkohola, oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min), nedostatka glutaciona, kronične pothranjenosti, dehidracije, tjelesne težine ispod 50 kg, u starijih bolesnika.

Bolesnici kojima je dijagnosticirano oštećenje funkcije jetre ili bubrega moraju potražiti savjet liječnika prije uzimanja ovog lijeka. Opasnost od predoziranja veća je u bolesnika s alkoholnom bolešću jetre bez ciroze.

Prijavljeni su slučajevi disfunkcije/zatajenja jetre kod bolesnika sa sniženom razinom glutaciona kao što su teška malnutricija, anoreksija, niski indeks tjelesne mase ili kronični teški alkoholičari.

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 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 kod podležećeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Ingestija doze veće od preporučene, može uzrokovati vrlo ozbiljno oštećenje jetre. Stoga se liječenje mora provesti što je prije moguće (vidjeti dio 4.9.).
Navedena doza ne smije se prekoračiti.

Bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate svom liječniku ako glavobolja postane trajna.
Bolesnike je potrebno savjetovati da se posavjetuju sa svojim liječnikom ako pate od blagog artritisa i moraju svakodnevno uzimati analgetike.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metoklopramid i domperidon mogu povećati brzinu apsorpcije paracetamola, a kolestiramin može smanjiti apsorpciju paracetamola.

Antikoagulacijski učinak varfarina i ostalih kumarina može biti pojačan zbog produljenog, svakodnevnog uzimanja paracetamola pri čemu se povećava rizik od krvarenja; u tom slučaju potrebno je redovito pratiti INR. Povremeno uzete doze nemaju značajan učinak.

Ako se paracetamol primjenjuje istodobno sa zidovudinom, toksičnost oba lijeka može se povećati (neutropenija i hepatotoksičnost).

Istodobna primjena antiepileptika (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala) koji su induktori jetrenih enzima, smanjuje bioraspoloživost paracetamola zbog povećane glukuronidacije i povećava rizik od hepatotoksičnosti.

Pri istodobnom uzimanju probenecida potrebno je razmotriti smanjenje doze paracetamola, budući da probenecid smanjuje klirens paracetamola gotovo za pola djelujući putem inhibicije njegove konjugacije s glukuronskom kiselinom.

Alkohol i lijekovi koji potiču jetrene mikrosomalne enzime (barbiturati, triciklički antidepresivi, gospina trava) mogu pojačati hepatotoksičnost paracetamola.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobna primjena tih lijekova povezana 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

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. Trudnice bi trebale slijediti upute liječnika glede njegove uporabe. Paracetamol se može uzimati tijekom trudnoće ukoliko je klinički potrebno, u najnižoj djelotvornoj dozi tijekom najkraćeg trajanja u najnižoj učestalosti doziranja.

Dojenje

Paracetamol prolazi placentarnu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u količinama koje su klinički značajne. Dostupni objavljeni podaci ne govore protiv njegove primjene za vrijeme dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije vjerojatno da će paracetamol utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Podataka o nuspojavama paracetamola koji se temelje na prethodnim kliničkim ispitivanjima nema puno i dobiveni su na malom broju ispitanika. U skladu s tim, nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, kod primjene terapijskih/preporučenih doza, prikazane su u tablici niže, prema organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), vrlo rijetke ($< 1/10\,000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Postmarketinški podaci

Organski sustav (prema MedDRA klasifikaciji)	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Agranulocitoza	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija, kožne reakcije preosjetljivosti, uključujući kožni osip, angioedem, Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	Bronhospazam*	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Disfunkcija jetre	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom	Nepoznato

*Bilo je prijava slučajeva bronhospazma kod primjene paracetamola, ali veća vjerojatnost za to je u astmatičara preosjetljivih na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAID-ove.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

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 glutationa 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Pri predoziranju, uobičajeni metabolički putevi su zasićeni, pa se paracetamol metabolizira putem CYP2E1 u reaktivni metabolit koji se zbog nedostatka glutationa ne može metabolizirati, nego stupa u interakciju sa sulfhidrilnim skupinama proteina u hepatocitima, uslijed čega nastaje oštećenje jetrenih stanica (nekroza).

Predoziranje nastupa nakon akutne primjene (nakon ingestije toksične količine odnosno više od 7,5 g paracetamola unutar perioda od 8 sati ili kraćeg) odnosno nakon ponavljane primjene paracetamola (ingestija doze više od preporučene u periodu duljem od 8 h, koja kumulativno premašuje 4 g u periodu od 24 h). Toksična doza u odraslih iznosi iznad 140 mg/kg tjelesne mase, a u djece iznad 175 mg/kg tjelesne mase.

Rizik od trovanja, posebno se javlja u starijih bolesnika, male djece, bolesnika s poremećajem jetre, u slučaju kroničnog alkoholizma, bolesnika s kroničnom malnutricijom i bolesnika koji uzimaju lijekove koji su induktori enzima. Predoziranje može završiti fatalno.

Unos 5 g ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre kod rizičnih skupina bolesnika (vidi ispod).

Čimbenici rizika povezani s teškim oštećenjem jetre:

Ako bolesnik:

- a) dugotrajno uzima karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampicin, gospinu travu ili druge lijekove koji induciraju jetrene enzime, ili
- b) redovito konzumira alkohol u većim količinama, ili
- c) ima nedostatak glutationa, npr. poremećaj prehrane, cističnu fibrozu, infekciju HIV-om, ako gladije ili ako ima kaheksiju.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bolovi u abdomenu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. Biokemijski dokaz najvećeg oštećenja ne mora biti vidljiv do 72-96 sati nakon ingestije prekomjerne doze. Mogu nastupiti 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. Prijavljena je pojava srčanih aritmija i pankreatitisa. Zabilježeni slučajevi akutnog pankreatitisa često su bili povezani s hepatičkom disfunkcijom i hepatotoksičnošću.

Postupak kod predoziranja

Liječenje predoziranja paracetamolom potrebno je provesti što prije. Unatoč izostanku značajnih ranih simptoma, bolesnika se mora odmah uputiti u bolnicu radi hitnog zbrinjavanja. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu i povraćanje, i ne moraju odražavati težinu predoziranja ni rizik od oštećenja organa. Zbrinjavanje mora biti u skladu s važećim smjernicama za liječenje.

Potrebno je razmotriti davanje aktivnog ugljena ako je prekomjerna doza uzeta unutar 1 sata. Koncentraciju paracetamola u plazmi potrebno je odrediti 4 sata nakon uzimanja doze ili kasnije (ranije izmjerene koncentracije nisu pouzdane). U liječenju se može dati N-acetilcistein do 24 sata

nakon uzimanja paracetamola, no maksimalni terapijski učinak postiže se 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, koje se javi više od 24 sata nakon predoziranja, treba 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 u organizmu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, Ostali analgetici i antipiretici
ATK oznaka: N02BE01

Paracetamol u terapijskim dozama djeluje analgetski i antipiretski.

Smatra se da se mehanizam analgetskog učinka paracetamola odnosi na inhibiciju sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu (SZS), ali ne i na periferiji. Naime, zna se da se sinteza prostaglandina odvija na periferiji na mjestu upale, a također i u mozgu i da oni sudjeluju u hiperalgeziji. U prilog pretpostavci o centralnom djelovanju paracetamola govore i nalazi da je na paracetamol osjetljivija središnja od periferne ciklooksigenaze, što je prema dosadašnjim saznanjima vjerojatno posljedica prodiranja paracetamola kroz krvno-moždanu barijeru. Neki drugi nalazi upućuju na periferni analgetski učinak paracetamola u smislu blokiranja bradikininских receptora na mjestu upale, a za bradikinin se zna da je jedan od najsnažnijih stimulatora osjeta boli. Nisu isključeni ni neki drugi, zasada još nepoznati periferni i središnji mehanizmi analgetskog učinka paracetamola. Antipiretički učinak paracetamola posljedica je djelovanja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu. On se očituje u perifernoj vazodilataciji s posljedičnim pojačanim protokom krvi kroz kožu i znojenjem, uslijed čega se snižava povišena tjelesna temperatura.

Izostanak inhibicije prostaglandina na periferiji daje važna farmakološka svojstva poput održavanja protektivnih prostaglandina unutar gastrointestinalnog trakta. Stoga je paracetamol prikladan za bolesnike u kojih nije poželjna periferna inhibicija prostaglandina zbog bolesti ili lijekova u istodobnoj terapiji (npr. bolesnici s krvarenjem u gastrointestinalnom traktu u anamnezi i stariji bolesnici).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Paracetamol se iz probavnog sustava apsorbira brzo i gotovo u potpunosti.

Vršna koncentracija u plazmi postiže se za 30-60 minuta, a poluvrijeme eliminacije u plazmi je 1 do 4 sata nakon terapijskih doza.

Paracetamol se relativno ravnomjerno raspoređuje u većini tjelesnih tekućina.

Vezanje za proteine plazme je promjenjivo; 20-30% može biti vezano pri koncentracijama prisutnim tijekom akutne intoksikacije. 90-95% paracetamola se metabolizira u jetri. Paracetamol se konjugira s glukuronskom kiselinom (oko 55%) i sulfatom (oko 30%) u farmakološki neaktivne metabolite. Mali udio paracetamola se metabolizira procesom N-hidroksilacije pomoću citokrom P450 oksidaze u toksični intermedijarni produkt N-acetil-p-benzokinonimina dovoljne da iscrpe ograničene zalihe glutaciona, pa ulaze u interakcije sa sulfhidrilnim skupinama proteina u hepatocitima, uslijed čega dolazi do nekroze jetrenih stanica.

Dječji organizam ima manji kapacitet za glukuronidaciju od odraslog, ponajprije zbog fizioloških značajki, pa je konjugacija sa sulfatom dominantni način metaboliziranja paracetamola.

Nakon terapijskih doza 90-100% lijeka može se naći u urinu unutar prvog dana. Ipak, gotovo ništa paracetamola se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku, većina se izlučuje nakon konjugacije u jetri.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna. Nema dodatnih nekliničkih podataka koji su važni za primjenu lijeka, a koji nisu uključeni u ostale dijelove ovog *Sažetka*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob, prethodno geliran
stearatna kiselina
povidon
krospovidon
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 tableta u Al/PVC/PVDC blisteru
20 tableta u Al/PVC/PVDC blisteru

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Salvus d.o.o.
Toplička cesta 100
49240 Donja Stubica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-001462221

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. veljače 2019./03. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. travnja 2025.