

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PARACETAMOL ZADA
tableta, 500 mg
paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka tableta sadrži 500 mg paracetamola.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Paracetamol je blagi analgetik i antipiretik. Preporučuje se za liječenje većine bolnih i febrilnih stanja, npr. kod glavobolje, uključujući migrenu i tenzijsku glavobolju, zubobolje, boli u leđima, reumatske i mišićne boli, dismenoreje, grlobolje, kod povišene tjelesne temperature, bolova uzrokovanih prehladom i gripom. Preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog artritisa kojeg je dijagnostikovao ljekar.

4.2. Doziranje i način primjene

Za primjenu kroz usta (oralnim putem).

Odrasli (uključujući starije):

Progutati 2 tablete s vodom. Prema potrebi ponoviti 3 do 4 puta na dan. U toku 24 sata ne smije se dati više od 8 tableta. Maksimalna dnevna doza: 4000 mg. Ne prekoračiti navedenu dozu. Ne smije se uzimati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol. Minimalni interval između doza: 4 sata. Maksimalno trajanje uzimanja lijeka bez savjeta ljekara: 7 dana.

Za bolesnike čija je tjelesna težina > 50 kg, koji imaju dodatne faktore rizika od nastanka hepatotoksičnosti, najveća pojedinačna doza je 1g, minimalni interval između doza 4 sata, a maksimalna dnevna doza 3 g.

Djeca u dobi od 6 - 12 godina:

Progutati ½ do 1 tablete s vodom. Prema potrebi ponoviti 3 do 4 puta na dan. U toku 24 sata ne smije se dati više od 4 tablete. Maksimalna dnevna doza: 60 mg/kg podijeljenih u doze od 10-15 mg/kg tokom 24 sata. Ne prekoračiti navedenu dozu. Ne smije se uzimati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol. Minimalni interval između doza: 4 sata. Maksimalno trajanje uzimanja lijeka bez savjeta ljekara: 3 dana.

Djeca u dobi ispod 6 godina:

Ne preporučuje se primjena paracetamola kod djece mlađe od 6 godina.

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega

Pacijenti kojima je dijagnostikovano oštećenje funkcije bubrega moraju potražiti savjet ljekara prije uzimanja ovog lijeka. Ograničenja koja se odnose na primjenu lijekova koji sadrže paracetamol u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega su primarno posljedica sadržaja

paracetamola u lijeku (vidi dio 4.4). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, minimalni interval između doza mora biti najmanje 6 sati.

Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre

Pacijentima kojima je dijagnostikovano oštećenje funkcije jetre moraju potražiti savjet ljekara prije uzimanja ovog lijeka. Ograničenja koja se odnose na primjenu lijekova koji sadrže paracetamol u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre su primarno posljedica sadržaja paracetamola u lijeku (vidi dio 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Primjena kod djece ispod 6 godina starosti.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preporučuje se oprez pri primjeni paracetamola u pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre. Opasnost od predoziranja je veća u pacijenata s neciroznim oboljenjem jetre koje je uzrokovano s alkoholom. Nemojte prekoračiti navedenu dozu. Pacijente treba savjetovati da konsultuju svog ljekara ukoliko njihove glavobolje postanu perzistentne. Pacijente treba savjetovati da istovremeno ne primjenjuju druge lijekove koji sadrže paracetamol. Pacijente treba savjetovati da konsultuju svog ljekara ako pate od blažeg oblika artritisa i trebaju primjenjivati lijekove protiv bolova svaki dan. Ako simptomi potraju, posavjetujte se sa Vašim ljekarom. Lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Ako se primjenjuju istovremeno s paracetamolom, metoklopramid i domperidon ubrzavaju, a holestiramin smanjuje njegovu apsorpciju.

Antikoagulantno djelovanje varfarina ili drugih kumarina može biti pojačano pri produženoj, redovnoj svakodnevnoj primjeni paracetamola, uz povećan rizik od krvarenja; povremene doze nemaju značajan efekt.

Ako se paracetamol primjenjuje istovremeno sa zidovudinom toksičnost oba lijeka se može povećati.

Istovremena upotreba lijekova koji sadrže paracetamol (sam ili u kombinaciji) povećava rizik od hepatotoksičnosti. Maksimalna dnevna doza paracetamola iznosi 4 g dok toksična doza kod odraslih iznosi 5-15 g.

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

Pri istovremenoj upotrebi 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.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Tokom primjene paracetamola u preporučenim dozama, provedene u epidemiološkim studijama, paracetamol nije pokazao nikakav štetni učinak, međutim trudnicama se preporučuje da se pridržavaju liječničkih uputa o upotrebi lijeka.

Dojenje

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini. Dostupni objavljeni podaci ne kontraindiciraju s dojenjem.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Paracetamol ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili strojevima.

4.8. Neželjena dejstva

Podataka o neželjenim dejstvima 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 tabeli niže, prema organskim sistemima i učestalosti.

Učestalost nuspojava klasifikovana je na sljedeći način:

česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Postmarketinški podaci:

Organski sistem (prema MedDRA klasifikaciji)	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija Agranulocitoza	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	Anafilaksa Kožne reakcije preosjetljivosti, uključujući kožni osip, angioedem i Stevens Johnsonov sindrom/toksična epidermalnu nekrolizu	Vrlo rijetko
Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i medijastinuma	Bronhospazam*	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Disfunkcija jetre	Vrlo rijetko

*Bilo je prijava slučajeva bronhospazma kod primjene paracetamola, ali veća vjerojatnost za to je u asmaticara preosjetljivih na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAID-ove. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
 - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **b.tubic@almbih.gov.ba**).

4.9. Predoziranje

Oštećenje jetre je moguće u odraslih koji su primijenili 10 ili više grama paracetamola. Ingestija 5 ili više grama paracetamola, može dovesti do oštećenja jetre ukoliko pacijent ima faktore rizika (vidjeti ispod).

Faktori rizika

Ako pacijent:

- a) prima dugotrajnu terapiju s karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, kantarionom ili s drugim lijekovima koji induciraju enzime jetre;
ili
- b) redovno konzumira alkohol u količinama iznad preporučenih;
ili
- c) vjerovatno ima nedostatak glutaciona, npr. kod poremećaja u prehrani, cistične fibroze, HIV infekcije, gladovanja i kaheksije.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom tokom prvih 24 sata su: bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i abdominalni bol. Oštećenje jetre može postati očigledno 12 do 48 sati nakon ingestije. Mogu se javiti abnormalnosti metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može progredirati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, cerebralnog edema i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, na koga ukazuju bol u predjelu slabina, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljeni su slučajevi srčanih aritmija i pankreatitisa.

Tretman

U slučaju predoziranja s paracetamolom ključno je primijeniti liječenje bez odgađanja. Uprkos nedostatku značajnijih ranih simptoma, pacijente bi trebalo urgentno uputiti u bolnicu, radi hitnog liječenja. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje, i ne moraju odražavati težinu predoziranja ili rizik od oštećenja organa. Tretman bi trebao biti u skladu s utvrđenim terapijskim smjernicama i preporukama za ovakve slučajeve.

Potrebno je razmotriti liječenje s aktivnim ugljem, ukoliko se predoziranje dogodilo unutar proteklog 1 sata. Koncentraciju paracetamola u plazmi treba mjeriti nakon 4 ili više sati od ingestije (ranije koncentracije nisu pouzdane). Liječenje s N-acetilcisteinom se može primijeniti do 24 sata nakon ingestije paracetamola, međutim, maksimalni zaštitni efekt se dobiva do 8 sati nakon ingestije. Efikasnost antidota se naglo opada nakon tog vremena. Ukoliko je potrebno, pacijentu treba primijeniti N-acetilcistein intravenski, u skladu s utemeljenim režimom njegovog doziranja. Ukoliko povraćanje nije problem, oralni metionin može biti pogodna alternativa za udaljena područja, u izvanbolničkim uvjetima. Tretman pacijenata s teškom jetrenom disfunkcijom, evidentnom nakon više od 24 sata od predoziranja, treba razmotriti sa specijalistima odjela za liječenje bolesti jetre.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici

ATC: N02BE01

Paracetamol je analgetik koji ne spada u skupinu nesteroidnih antireumatika. Ima izraženo analgetsko i antipiretsko djelovanje, te blago antiinflamatorno djelovanje. Inhibitor je ciklooksigenaze 1, 2 i 3 (COX1, COX2 i COX3).

Smatra se da se mehanizam analgetskog učinka odnosi na inhibiciju sinteze prostaglandina u centralnom nervnom sistemu, ali ne i na periferiji. Naime zna se da se sinteza prostaglandina odvija na

periferiji na mjestu upale, a takođe i u mozgu i da oni sudjeluju u hiperalgeziji. U prilog pretpostavci o centralnom djelovanju paracetamola govore i nalazi da je na paracetamol osjetljivija centralna od periferne COX, što je prema dosadašnjim saznanjima vjerovatno posljedica prodiranja paracetamola kroz krvnomoždanu barijeru.

Obzirom da je inhibicija COX u sluznici želuca slaba praktički ne dolazi do oštećenja sluznice želuca. Neki drugi nalazi upućuju na periferni analgetski učinak paracetamola u smislu blokiranja bradikininških 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.

Antipiretičko djelovanje 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 kod kojih nije poželjna periferna inhibicija prostaglandina zbog bolesti ili lijekova u istovremenoj terapiji (npr. pacijenti s krvarenjem u gastrointestinalnom traktu u anamnezi i stariji pacijenti).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Paracetamol se iz probavnog sistema 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. Vežanje za proteine plazme je promjenljivo; 20-30% može biti vezano pri koncentracijama prisutnim tokom akutne intoksikacije. Devedeset do 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. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

Ne postoje dodatni preklinički podaci koji govore o neškodljivosti ovog lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- mikrokristalna celuloza,
- koloidni silicij dioksid,
- povidon,
- kroskarmeloza natrij,
- magnezij stearat.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

PARACETAMOL ZADA tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 500 tableta od 500 mg paracetamola u blister pakovanju (50 blistera x 10 tableta)

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

04-07.3-2-6612/16 od 16.12.2016.