

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Daleron 500 mg tableta
paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadržava 500 mg paracetamola.
Pomoćna supstanca: formaldehid kazein (14 mg).
Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Tablete su bijele boje, okrugle, lagano izbočene, s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Daleron tablete ublažavaju blagu do umjerenu bol:

- glavobolju,
- zubobolju,
- menstrualnu bol,
- mišićnu i reumatsku bol,
- bol nakon ozljede i
- bol nakon ljekarskog i stomatološkog zahvata.

Kod prehlade i gripe Daleron tablete ublažavaju boli mišića i zglobova te snižavaju povišenu tjelesnu temperaturu koja prati različite bakterijske i virusne infekcije.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli i djeca u dobi od 6 godina ili više

Preporučena doza za odrasle i djecu stariju od 12 godina jest 1 do 2 tablete. Preporučena doza za djecu u dobi od 6 do 12 godina je ½ tablete do 1 tableta. Interval doziranja mora biti najmanje 4 sata. Maksimalna dnevna doza paracetamola je 4 g (8 tableta). Maksimalna dnevna doza za djecu od 6 do 12 godina je 2 g (4 tablete). Preporučena dnevna doza se ne smije premašiti.

Kod odraslih je najduže trajanje samoliječenja za ublažavanje boli sedam (7) dana, a za snižavanje povišene tjelesne temperature tri (3) dana.

Kod djece u dobi od 6 do 12 godina, najduže trajanje samoliječenja kod ublažavanja boli iznosi pet (5) dana, a za snižavanje povišene tjelesne temperature tri (3) dana.

Jedino je veličina pakovanja s najviše 56 tableta namijenjena za primjenu u samoliječenju.

Djeca mlađa od 6 godina

Lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 6 godina (vidjeti dio 4.3).

Daleron suspenzija sadržava paracetamol prikladan za djecu mlađu od 6 godina.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Lijek treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.4).

Lijek je kontraindiciran kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Lijek treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s jetrenom disfunkcijom (vidjeti dio 4.4).

Lijek je kontraindiciran kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Stariji

Kod starijih osoba nije potrebno prilagođavanje doziranja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Bolesnici s kongenitalnim deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze u eritrocitima.

Bolesnici s ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Bolesnici s virusnim hepatitisom.
Djeca mlađa od 6 godina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnici s blagom ili umjerenom jetrenom ili bubrežnom insuficijencijom mogu uzimati Daleron tablete samo uz strogi ljekarski nadzor.

Predoziranje paracetamolom može dovesti do zatajivanja jetre koje može rezultirati transplantacijom jetre ili smrću. Potrebno je što prije dati terapiju antidotom (vidjeti dio 4.9.).

Podležeća bolest jetre može povećati rizik za oštećenje jetre povezano s paracetamolom. Bolesnici kojima je dijagnosticirana insuficijencija jetre ili bubrega trebaju potražiti pomoć ljekara prije uzimanja paracetamola, a koristi i rizike potrebno je pažljivo razmotriti.

Zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre/zatajenja jetre pri najvećim terapijskim dozama paracetamola u bolesnika s nedostatkom glutationa, kao što su bolesnici koji su teško pothranjeni, imaju anoreksiju, nizak BMI, hronično konzumiraju alkohol ili imaju sepsu. U tih se bolesnika ne preporučuje kontinuirana primjena i najveće doze zbog rizika od toksičnih reakcija jetre, a paracetamol se mora primijeniti u najnižoj učinkovitoj dozi.

U bolesnika s nedostatkom glutationa primjena paracetamola može povećati rizik od metaboličke acidoze. Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istovremeno 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.

Kod dugotrajne primjene bilo koje vrste analgetika protiv glavobolje, one mogu postati gore i učestalije (glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijeka). U slučaju pojave tog stanja ili sumnje na njega, potrebno je prekinuti primjenu liječenja protiv glavobolje u dogovoru s liječnikom. Na glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova treba posumnjati u bolesnika s učestalim ili svakodnevnim napadajima glavobolja unatoč redovitom uzimanju analgetika (ili zbog njega).

Daleron tablete se ne smiju uzimati duže nego što je neophodno. Ako simptomi perzistiraju duže od 5 dana, ljekar mora odlučiti o daljnjem liječenju.

Oprez je potreban kod oslabljenih i iscrpljenih bolesnika te alkoholičara.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Formaldehid kazein može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

- Kad se uzima redovito i kroz duže vrijeme, paracetamol pojačava djelovanje varfarina i povećava rizik od hemoragije.
- Istovremeno liječenje paracetamolom i kolestiraminom dovodi do smanjene apsorpcije paracetamola (smanjeni učinak paracetamola).
- Metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola.
- Istovremena primjena paracetamola i nesteroidnih protuupalnih agensa povećava oštećenje funkcije bubrega.
- Istovremena primjena paracetamola i kloramfenikola može produljiti poluvrijeme kloramfenikola sve do pet puta.
- Mogućnost toksičnih učinaka može biti povećana istovremenom primjenom induktora jetrenih enzima, kao što su antiepileptici, barbiturati, rifampicin i gospina trava.
- Salicilamid produžuje vrijeme izlučivanja paracetamola, što dovodi do akumulacije paracetamola i, posljedično, do većeg stvaranja toksičnih metabolita.
- Istovremena primjena Daleron tableta i ostalih lijekova koji sadržavaju paracetamol nije preporučljiva.
- Istovremena primjena paracetamola i alkohola može povećati hepatotoksičnost paracetamola.
- Probenecid smanjuje klirens paracetamola za gotovo 50%. Stoga se tijekom istodobnog liječenja doza paracetamola može prepoloviti.
- 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.).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pretklinička ispitivanja na životinjama ne pokazuju nepoželjne učinke na trudnoću i fetalni razvoj. Ipak, rizik nije moguće potpuno isključiti.

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 tokom 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

Tokom dojenja smiju se primjenjivati terapijske doze ovog lijeka. Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali kod preporučenih doza to nisu klinički značajne količine. Prema raspoloživim objavljenim podacima, dojenje nije kontraindicirano.

Plodnost

Nije utvrđen štetan učinak na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Daleron nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8 Nuspojave

Nepoželjni učinci koji se mogu pojaviti tokom liječenja paracetamolom svrstani su u sljedeće skupine prema učestalosti:

- vrlo česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$),
- nepoznato (ne može se odrediti iz raspoloživih podataka).

U svakoj skupini prema učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost i nuspojave su navedene po pojedinim organskim sistemima:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Vrlo rijetke: agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, hemolitička anemija.

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetke: reakcije preosjetljivosti, osobito kožni osip, pruritus i urtikarija.

Veoma rijetko: slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija, angioedem, anafilaksa, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji nervnog sistema

Rijetko: umor.

Gastrointestinalni poremećaji

Rijetke: mučnina.

Vrlo rijetke: proljev i povraćanje.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetke: tijekom dugoročnog liječenja ne može se isključiti mogućnost oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Hepatobilijarni poremećaji

Vrlo rijetko: žutica, pankreatitis i povišeni jetreni enzimi, disfunkcija jetre.

Laboratorijske pretrage

Rijetko: povišen kreatinin u serumu.

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 lijekadirektno 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: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Postoji opasnost trovanja, osobito u starijih bolesnika, male djece, bolesnika s bolešću jetre, u slučajevima hroničnog alkoholizma, u hronično neuhranjenih bolesnika, u bolesnika s deplecijom glutationa kao kod sepse i bolesnika koji uzimaju induktore enzima.

Predoziranje od > 6 g paracetamola kao jednokratna doza u odraslih ili > 125 mg/kg tjelesne težine kao jednokratna doza u djece može uzrokovati zatajivanje jetre, koje može zahtijevati presađivanje jetre ili dovesti do smrti. Slično tome, predoziranje paracetamolom može uzrokovati ireverzibilno zatajivanje jetre zbog visokih razina ukupne doze tijekom određenog vremenskog razdoblja. Zabilježen je akutni pankreatitis, obično praćen jetrenom disfunkcijom i toksičnošću.

Simptomi

Iskustvo s predoziranjem pokazuje da se klinički znakovi oštećenja funkcije jetre obično javljaju 24-48 sati nakon ingestije te dosežu maksimum nakon 4-6 dana.

Simptomi predoziranja paracetamolom su mučnina, povraćanje, anoreksija, bljedilo i bolovi u abdomenu, a obično se javljaju u roku od 24 sata od ingestije. Bol u abdomenu može biti prvi simptom oštećenja jetre, koje se obično ne vidi dok ne prođe 24 do 48 sati, a ponekad može biti odgođeno 4 do 6 dana nakon ingestije. Oštećenje funkcije jetre u pravilu doseže maksimum 72 do 96 sati nakon ingestije, ali može se nastaviti ako se ne započne odgovarajuće liječenje (vidjeti ispod). Moguć je abnormalan metabolizam glukoze i metabolička acidoza. Može se razviti akutno zatajivanje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, čak i ako nije prisutno teško oštećenje jetrene funkcije. Zabilježena je srčana aritmija.

Liječenje:

- hitna hospitalizacija;
- prije liječenja predoziranja potrebno je odmah uzeti uzorak krvi kako bi se izmjerila koncentracija paracetamola u plazmi;
- brzo uklanjanje progutanog lijeka ispiranjem želuca, a nakon toga primjena aktivnog ugljena (adsorbens) i natrijeva sulfata (laksativ);
- liječenje uključuje primjenu antidota N-acetilcisteina (NAC), intravenski ili oralno, po mogućnosti prije nego je proteklo 10 sati od ingestije. NAC može pružiti određeni protektivni učinak čak i nakon 10 sati, ali u tim slučajevima primjenjuje se produljeno liječenje;
- simptomatsko liječenje.

Kod težeg otrovanja potrebno je pratiti disanje i cirkulaciju. U slučaju napadaja može se primijeniti diazepam.

U svim slučajevima pretpostavljenog ili prepoznatog predoziranja paracetamolom važno je pratiti parametre jetre, parametre koagulacije, parametre bubrega, elektrolite, hematologiju, acido-bazni status i elektrokardiogram (EKG). Ova je ispitivanja potrebno ponavljati u skladu s važećim smjernicama, odnosno u skladu s bolesnikovim anamnestičkim podacima i kliničkom statusu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: anilidi, ATC šifra: N02BE 01.

Paracetamol inhibira sintezu prostaglandina u centralnom nervnom sistemu. Ne pokazuje periferne učinke; stoga djeluje samo blago antiflogistički i uzrokuje malo nuspojava na gastrointestinalnom traktu.

Antipiretsko djelovanje paracetamola rezultat je direktnog djelovanja na centre za regulaciju tjelesne temperature u hipotalamusu. Djeluje tako da sprječava djelovanje endogenih pirogena, vjerojatno pomoću inhibicije sinteze prostaglandina.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

**Odobreno
ALMBIH
6.11.2023.**

Nakon oralne primjene, paracetamol se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Najveće serumske koncentracije se pojavljaju za 30 do 120 minuta, ovisno o farmaceutskom obliku lijeka. Analgetski učinak se pojavljuje za 30 minuta do 2 sata i traje 3 do 4 sata. Do antipiretskog učinka dolazi nakon 2 do 3 sata i traje 6 sati.

Distribucija

Bioraspoloživost je otprilike 80%. Paracetamol se brzo i relativno ravnomjerno raspodjeljuje po tijelu. Volumen distribucije iznosi 0,8 do 1,36 l/kg tjelesne težine. Samo se mali dio (manje od 20%) veže na proteine plazme, osim kod predoziranja (20 do 50% aktivne supstance).

Metabolizam

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri, a veoma mala količina se metabolizira i u crijevima te bubrezima. Bazični metabolički put je nastanak konjugata s glukuronskom i sumpornom kiselinom.

Kod uobičajenog doziranja, prevladavajući metaboliti jesu sulfati i glukuronidi, a mali dio djelatne tvari se također metabolizira na N-acetil-p-benzokvinonimin, koji je visoko reaktivan metabolit toksičan za stanice jetre. Obično se brzo veže na stanični sastavni dio glutation te se izlučuje preko bubrega u obliku konjugata. Kod predoziranja nastaje veća količina N-acetil-p-benzokvinonimina i kada se iscrpe rezerve glutaciona, prekomjerni toksični metaboliti se vežu na vitalne stanične sastojke i uzrokuju akutnu nekrozu jetre.

Izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije kreće se u rasponu od 1,5 do 3 sata (srednje poluvrijeme je 2,3 sati). Budući da je kod starijih osoba srednje poluvrijeme jednako (2,17 sati), prilagođavanje doziranja nije potrebno. Kod kroničnih, stabilnih jetrenih bolesti paracetamol se može dati sigurno u terapijskim dozama. Kod bolesnika s jetrenim zatajivanjem, neki autori preporučuju produženje intervala doziranja.

Veoma mala frakcija paracetamola (2 do 5%) izlučuje se nepromijenjena preko bubrega; većinom se izlučuje u obliku glukuronida (55 do 60%) i sulfata (30 do 35%) u mokraći. Oko 90% paracetamola se izlučuje iz tijela unutar 24 sata. Veoma mala količina se izlučuje u žuči.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna LD₅₀ paracetamola iznosi od 295 do 1212 mg/kg tjelesne težine kod miševa i više od 4 g/kg tjelesne težine kod štakora. Oralna LD₅₀ kod pasa bila je 2404 mg/kg tjelesne težine, dok je intravenozna doza bila oko 826 mg/kg tjelesne težine. Prolongirana primjena veoma visokih doza paracetamola (1 do 7 g/kg tjelesne težine/dan) uzrokuje kod laboratorijskih životinja oštećenje jetre i bubrega. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna. Mutageni i karcinogeni učinci također nisu primijećeni.

Učinci kod nekliničkih ispitivanja zabilježeni su samo kod izloženosti za koju se smatra da dovoljno premašuje maksimalnu humanu izloženost te ukazuju na malu relevantnost za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

kukuruzni škrob

povidon

talk

bezvodni koloidni silicij dioksid

magnezij stearat

formaldehid kazein

kalij sorbat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C. Čuvajte u originalnoj ambalaži radi osiguranja zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blister (PVC-folija, Al-folija): 500 tableta (50 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7 Režim izdavanja

Tableta 500 x 500 mg: Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

Daleron, tableta 500 mg x 500 tableta: 04-07.3-2-1995/21 od 14.06.2022. godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

06.11.2023.godine

**Odobreno
ALMBIH
6.11.2023.**