

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LUPOCET 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LUPOCET 500 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 500 mg paracetamola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 3,85 mg laktoze hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

LUPOCET 500 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne, bikonveksne tablete dimenzija 14,1 x 8,1 mm s urezom na jednoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lijek je namijenjen za kratkotrajnu primjenu u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starije tjelesne mase iznad 21 kg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Paracetamol se dozira ovisno o životnoj dobi i tjelesnoj masi. Ako se primjenjuje u djece, doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj masi djeteta. Približna dob u odnosu na tjelesnu masu navedena je samo kao smjernica. Pojedinačna doza iznosi 10 do 15 mg/kg tjelesne mase, a najveća ukupna dnevna doza 60 mg/kg tjelesne mase.

Razmak između pojedinih doza ovisi o simptomima i najvećoj dnevnoj dozi te treba biti po mogućnosti 6 sati.

Ako tegobe potraju dulje od 3 dana, potrebno je posavjetovati se s liječnikom.

tjelesna masa (životna dob)	pojedinačna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)	najveća dnevna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)
21 kg – 25 kg (djeca 6 – 8 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	2 ½ [5 x ½] tablete (ekvivalent 1250 mg paracetamola)
26 kg- 31 kg (djeca 8 – 11 godina)	½ tableta (ekvivalent 250 mg paracetamola)	3 [6 x ½] tablete, (ekvivalent 1500 mg paracetamola)
32 kg - 43 kg (djeca 11 - 12 godina)	1 tableta (ekvivalent 500 mg paracetamola)	4 tablete (ekvivalent 2000 mg paracetamola)

tjelesna masa (životna dob)	pojedinačna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)	najveća dnevna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)
43 kg – 50 kg (djeca i adolescenti 12 – 15 godina)	1 – 1 ½ tableta (ekvivalent 500 – 750 mg paracetamola)	6 tableta (ekvivalent 3000 mg paracetamola)
više od 50 kg (adolescenti > 16 godina i odrasli)	1 – 2 tablete (ekvivalent 500 – 1000 mg paracetamola)	8 tableta (ekvivalent 4000 mg paracetamola)

Najveća dnevna doza lijeka navedena u tablici (u 24 sata) ne smije se niti u kom slučaju prekoračiti.

Posebne skupine bolesnika:

Oštećenje funkcije jetre i blaže oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega kao i s Gilbertovim sindromom treba smanjiti dozu odnosno produljiti vremenski razmak između doza.

Teško oštećenje funkcije bubrega

U slučaju teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <10 ml/min) vremenski razmak između dvije pojedinačne doze treba biti najmanje 8 sati.

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doziranja.

Djeca i adolescenti manje tjelesne mase

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u djece mlađe od 6 godina odnosno tjelesne mase ispod 21 kg jer farmaceutski oblik i jačina nije prikladna za ovu dobnu skupinu. Za djecu u dobi ispod 6 godina prikladnija je primjena tekućih farmaceutskih oblika.

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za primjenu kroz usta. Tablete se uzimaju bez žvakanja s dovoljno tekućine. Uzimanje nakon obroka može dovesti do zakašnjelog djelovanja lijeka.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se izbjegao rizik predoziranja, potrebno je osigurati da lijekovi koji se istodobno uzimaju ne sadrže paracetamol.

U sljedećim slučajevima paracetamol je potrebno primjenjivati uz poseban oprez (odnosno s produljenim razmakom između pojedinih doza ili u smanjenoj dozi) i pod liječničkim nadzorom:

- hepatocelularna insuficijencija
- kronična zlouporaba alkohola
- teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina <10 ml/min (vidjeti dio 4.2.))
- Gilbertov sindrom (Meulengrachtova bolest)
- bolesti koje mogu biti praćene smanjenom razinom glutaciona (eventualno prilagođavanje doze, npr. kod šećerne bolesti, HIV-a, Downovog sindroma, tumora).

U slučaju povišene tjelesne temperature, znakova neke sekundarne infekcije ili ako simptomi potraju dulje od 3 dana, obvezno se treba posavjetovati s liječnikom.

Općenito, lijekove koji sadrže paracetamol ne treba uzimati dulje od nekoliko dana niti u povećanim dozama bez savjeta liječnika ili stomatologa.

Dulja primjena većih doza lijekova protiv bolova, koja je u suprotnosti s njihovom osnovnom namjenom, može izazvati glavobolje koje se, pak, u tom slučaju ne smiju liječiti većim dozama tih istih lijekova.

Općenito, redovito uzimanje analgetika, osobito kombinacija nekoliko djelatnih tvari s analgetskim djelovanjem, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

Kod naglog prekida nakon dulje neodgovarajuće primjene velikih doza analgetika mogu se pojaviti glavobolja, umor, bolovi u mišićima, nervoza i vegetativni simptomi. Simptomi izazvani prestankom primjene nestaju tijekom nekoliko dana. Do tada se ne smiju primjenjivati analgetici, a ponovna primjena ne smije se započeti bez savjetovanja s liječnikom.

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 glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uzimanje probenecida sprječava vezivanje na glukuronsku kiselinu i time dovodi do otprilike dvostrukog smanjenja klirensa paracetamola. Kad se uzima istodobno s probenecidom, dozu paracetamola treba smanjiti.

Poseban oprez potreban je u slučaju istodobnog uzimanja lijekova koji induciraju jetrene enzime te kod tvari koje su potencijalno hepatotoksične (vidjeti dio 4.9.).

Kod istodobne primjene paracetamola i AZT-a (zidovudin) pojačava se sklonost neutropeniji. Stoga se ovaj lijek može istodobno primjenjivati s AZT-om samo uz savjetovanje s liječnikom.

Istodobna primjena s lijekovima koji usporavaju pražnjenje želuca može odgoditi apsorpciju i početak djelovanja paracetamola.

Istodobna primjena s lijekovima koji ubrzavaju pražnjenje želuca, kao npr. metoklopramida, uzrokuje ubrzanje apsorpcije i početka djelovanja paracetamola.

Kolestiramin smanjuje apsorpciju paracetamola.

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

Uporaba paracetamola može utjecati na određivanje vrijednosti mokraćne kiseline pomoću fosforvolframske 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

Nakon oralne primjene paracetamol se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Dosad nisu poznati neželjeni učinci ili nuspojave za vrijeme dojenja. Paracetamol se može tijekom vremena dojenja davati u terapijskim dozama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne očekuju se negativni utjecaji.

4.8. Nuspojave

Procjena pojavljivanja nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: povećanje razine jetrenih transaminaza.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: promjene u krvnoj slici, kao što su trombocitopenija, agranulocitoza.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: kod predisponiranih osoba može se pojaviti bronhospazam (astma prouzročena analgeticima), reakcije preosjetljivosti od običnog crvenila kože do urtikarije i anafilaktičkog šoka.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko prijavljeni su slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

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

Simptomi

Opasnost od otrovanja osobito je velika u starijih osoba, male djece, osoba s oštećenjem jetre, kronične zlouporabe alkohola, kronične pothranjenosti i kod istodobnog uzimanja lijekova koji uzrokuju indukciju enzima. U takvim slučajevima predoziranje može završiti smrću.

U pravilu se simptomi javljaju unutar 24 sata i uključuju: mučninu, povraćanje, anoreksiju, bljedilo i bolove u donjem dijelu trbuha. Nakon toga može doći do općeg subjektivnog poboljšanja, no postojanje blagih bolova u trbuhu ukazuje na oštećenje jetre.

Predoziiranje s otprilike 6 g ili više paracetamola po pojedinačnoj dozi za odrasle ili prekoračenje doze od 140 mg/kg tjelesne mase po pojedinačnoj dozi u djece dovodi do nekroze jetrenih stanica, što može dovesti do potpuno ireverzibilne nekroze, a posljedično tome hepatocelularne insuficijencije, metaboličke acidoze i encefalopatije. To stanje može dovesti do kome, koja može imati smrtni ishod. Istovremeno su uočene povišene koncentracije jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat-dehidrogenaze i bilirubina u

kombinaciji s produljenim protrombinskim vremenom, a ti poremećaji mogu nastupiti 12 do 48 sati nakon uzimanja lijeka. Klinički simptomi oštećenja jetre u pravilu postaju vidljivi nakon 2 dana, a vrhunac dostižu nakon 4 do 6 dana.

Čak i kod izostanka ozbiljnijih oštećenja jetre, može doći do akutnog zatajenja bubrega i akutne tubularne nekroze. Među ostalim su simptomima, koji nisu povezani s jetrom, a koji su uočeni nakon predoziranja paracetamolom, anomalije miokarda i pankreatitis.

Terapijske mjere kod predoziranja

Već kod sumnje na intoksikaciju paracetamolom u prvih 10 sati svrhovita je intravenska primjena donora SH-skupine, kao što je npr. N-acetilcistein. N-acetilcistein može pružiti određenu zaštitu čak i nakon 10 do 48 sati od uzimanja. U tom slučaju se liječenje produljuje.

Dijalizom se može sniziti koncentracija paracetamola u plazmi. Preporučljivo je određivanje koncentracije paracetamola u plazmi.

Daljnje terapijske mogućnosti liječenja intoksikacije paracetamolom ovise o razmjeru, stadiju i kliničkim simptomima, a provode se sukladno uobičajenim mjerama u intenzivnoj medicini.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali analgetici i antipiretici, anilidi, ATK oznaka: N02BE01.

Paracetamol je analgetik i antipiretik. Mehanizam analgetskog i antipiretskog djelovanja paracetamola nije jednoznačno objašnjen.

Analgezija

Iako mehanizam analgetskog djelovanja nije u potpunosti objašnjen, smatra se da paracetamol prvenstveno djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu, a manjim djelom na perifernom tkivu u smislu inhibiranja stvaranja bolnog podražaja. Periferni učinak može također biti posljedica inhibicije sinteze prostaglandina ili inhibicije sinteze i djelovanja drugih spojeva koji povećavaju osjetljivost receptora za bol na mehaničke i kemijske podražaje.

Antipireza

Pretpostavljeni mehanizam za antipiretički učinak paracetamola uključuje njegovo djelovanje na termoregulacijski centar u hipotalamusu, čime se izaziva periferna vazodilatacija i povećanje protoka krvi kroz kožu, znojenje i gubitak topline. Središnji učinak se vjerojatno ostvaruje inhibicijom sinteze prostaglandina u hipotalamusu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija paracetamola nakon oralne primjene je brza i potpuna. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 30 do 60 minuta nakon uzimanja lijeka.

Nakon rektalne primjene paracetamol se apsorbira 68–88%; maksimalne koncentracije u plazmi postižu se tek nakon 3–4 sata.

Distribucija

Paracetamol se brzo raspodjeljuje po svim tkivima. Koncentracije u krvi, plazmi i slini su usporedive. Vežanje za proteine plazme je slabo.

Biotransformacija

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri i to na dva načina: konjugacijom s glukuronskom kiselinom i konjugacijom sa sumpornom kiselinom. Kada se primjenjuju doze iznad terapijskog raspona, kod drugog od ovih metaboličkih putova dolazi do brzog zasićenja. Metabolički put manjeg opsega odvija se preko katalizatora citokroma P 450 (uglavnom CYP2E1) i dovodi do stvaranja metabolita N-acetil-p-benzokinonimin, koji se pod normalnim uvjetima brzo detoksicira pomoću glutatona i veže se

preko cisteina i merkapturne kiseline. U slučaju masivnog trovanja količina ovog toksičnog metabolita je povećana.

Eliminacija

Eliminacija se uglavnom odvija putem mokraćne. 90% primijenjene doze izlučuje se putem bubrega u roku od 24 sata, uglavnom u obliku glukuronida (60 do 80%) i u obliku konjugata sulfata (20 do 30%). Manje od 5% se izlučuje u nepromijenjenom obliku.

Poluvrijeme eliminacije iznosi oko dva sata. Kod poremećaja funkcije jetre i bubrega, nakon predoziranja, kao i u novorođenčadi produljuje se poluvrijeme eliminacije. Maksimalno djelovanje i prosječno trajanje djelovanja (4-6 sati) približno koreliraju s koncentracijom u plazmi.

Insuficijencija bubrega

U slučajevima teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) eliminacija paracetamola i njegovih metabolita je odgođena.

Stariji bolesnici

Kapacitet konjugacije je nepromijenjen.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama, štakorima i miševima, koja su ispitivala akutna, subkronična i kronična toksičnost paracetamola, opaženo je sljedeće: gastrointestinalne lezije, promjene u krvnoj slici, degenerativne promjene u jetrenom/bubrežnom parenhimu i nekroza. Ove promjene mogu se objasniti mehanizmom djelovanja paracetamola s jedne strane te metabolizmom paracetamola s druge strane. Metaboliti za koje se sumnja da bi mogli biti uzrok toksičnih učinaka i posljedičnih organskih promjena, također su nađeni i u ljudi. Dodatno, tijekom dugotrajnog uzimanja lijeka (npr. 1 godina) unutar maksimalnih terapijskih doza, opaženi su vrlo rijetki slučajevi reverzibilnog kroničnog agresivnog hepatitisa. Kod subtoksičnih doza, simptomi intoksikacije mogu nastati nakon tri tjedna uzimanja paracetamola. Stoga se paracetamol ne smije uzimati u višim dozama tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Opsežna ispitivanja nisu ukazala na relevantni genotoksični rizik paracetamola u terapijskom, odnosno netoksičnom području doza.

Iz dugoročnih ispitivanja na štakorima i miševima ne postoje dokazi o relevantnim kancerogenim učincima pri nehepatotoksičnim doziranjima paracetamola.

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

Škrob, prethodno geliran

Povidon

Kukuruzni škrob

Talk (E553b)

Stearatna kiselina

Film ovojnica

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol

Triacetin (E1518)

Karnauba vosak (E903)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

18 (2 x 9) tableta u PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-867789686

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. travnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. lipnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. lipnja 2023.