

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parapyrex 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně označené „500“ a na druhé straně s půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mírná až středně silná bolest a horečka

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dospělí a dospívající od 15 let

1-2 tablety až 4x denně s časovým odstupem alespoň 4 hodiny.

1 tableta je vhodná u osob s tělesnou hmotností 34–60 kg, 2 tablety jsou vhodné u osob s tělesnou hmotností nad 60 kg.

Nejvyšší jednotlivá dávka je 1 g (2 tablety), maximální denní dávka je 4 g (8 tablet).

Při dlouhodobé terapii (déle než 10 dnů) dávka nemá překročit 2,5 g (5 tablet) denně.

Pediatrická populace

Děti a dospívající do 15 let

12-15 let: 1 tableta 4-6x za 24 hodin. Maximální denní dávka je 3 g (6 tablet).

6-12 let: 250–500 mg paracetamolu (½ tablety až 1 tableta). Jednotlivá dávka ½ tablety je určena pro děti s tělesnou hmotností 21–32 kg, 1 tableta pro děti s tělesnou hmotností od 33 kg. Jednotlivé dávky podávejte v časovém odstupu nejméně 4–6 hodin. Maximální denní dávka při tělesné hmotnosti 21–24 kg je 1,25 g (2½ tablety); maximální denní dávka při tělesné hmotnosti 25–32 kg je 1,5 g (3 tablety); maximální denní dávka při tělesné hmotnosti 33–40 kg je 2 g (4 tablety).

Tento přípravek se nedoporučuje podávat dětem mladším 6 let.

Frekvence podávání:

Pravidelné podávání minimalizuje kolísání bolesti a horečky. Interval mezi jednotlivými dávkami má být nejméně 4 hodiny. Maximální denní dávka se nesmí překračovat vzhledem k riziku závažného poškození jater (viz body 4.4 a 4.9). Nižší frekvence podávání je určena pro děti na dolní hranici příslušné věkové skupiny.

Jestliže bolest přetrvává po 5 dnech léčby nebo horečka přetrvává po 3 dnech léčby, zhorší-li se či se objeví jiné příznaky, musí být léčba ukončena a pacient se má poradit s lékařem.

Renální insuficience:

V případě renální insuficience má být dávka snížena:

Rychlost glomerulární filtrace	Dávka
10 - 50 ml/min	500 mg každých 6 hodin
< 10 ml/min	500 mg každých 8 hodin

Hepatální insuficience:

Při snížené funkci jater nebo Gilbertově syndromu musí být dávka snížena nebo prodloužen interval mezi jednotlivými dávkami. Účinná denní dávka nesmí překročit 60 mg/kg/den (do maximální dávky 2 g/den) u následujících stavů:

- dospělí s hmotností nižší než 50 kg
- mírná až středně těžká jaterní insuficience, Gilbertův syndrom (familiární nehemolytická žloutenka)
- dehydratace
- chronická malnutrice

Způsob podání:

Tableta se spolkne a zapije velkým množstvím vody nebo se v případě potřeby rozpustí ve velkém množství vody a před pitím se dobře promíchá. Konzumace jídla a pití neovlivní účinnost léčivého přípravku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná porucha funkce jater.

Akutní hepatitida.

Závažná hemolytická anemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dlouhodobé nebo časté užívání se nedoporučuje.

Opatrnost se doporučuje v případě insuficience ledvin nebo jater.

Pacienti mají být poučeni, aby současně neužívali jiné přípravky obsahující paracetamol.

Paracetamol může být již v dávkách nad 6 g denně hepatotoxický. Porucha funkce jater se však může vyvinout i při mnohem nižších dávkách, pokud je současně podáván alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky. Jednorázové požití několikanásobku maximální denní dávky může způsobit velmi vážné poškození jater. I když nedojde ke ztrátě vědomí, má být vyhledána okamžitá lékařská pomoc. Lékařská pomoc má být vyhledána i v případě, že se pacient cítí dobře, protože hrozí

riziko ireverzibilního poškození jater (viz bod 4.9). Dlouhodobé užívání, není-li pod lékařským dohledem, může vést k poškození. Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.

Opatrnosti je třeba při podávání paracetamolu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (včetně Gilbertova syndromu), závažným poškozením jater (Child-Pugh>9), akutní hepatitidou, při současném podávání s přípravky ovlivňujícími funkci jater, pacientům s nedostatkem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, s hemolytickou anémií, pacientům s abúzem alkoholu, dehydratovaným a chronicky podvyživeným pacientům.

Při podávání paracetamolu pacientům s poruchou funkce jater a pacientům, kteří užívají dlouhodobě vyšší dávky paracetamolu, se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. S rostoucí dávkou a délkou trvání léčby se výrazně zvyšuje riziko závažných hepatotoxických účinků. Základní onemocnění jater zvyšuje riziko poškození jater v souvislosti s paracetamolem.

Riziko předávkování je vyšší u pacientů s necirhotickým onemocněním jater. Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Denní dávka nesmí v těchto případech překročit 2 g. Během léčby paracetamolem se nesmí požívat alkohol.

V případě vysoké horečky, příznaků sekundární infekce či přetrvávání příznaků onemocnění je třeba, léčbu přehodnotit.

Při dlouhodobém užívání analgetik (> 3 měsíce) podávaných ob den nebo častěji se mohou objevit nebo zhoršit bolesti hlavy. Bolest hlavy způsobená nadměrným užíváním analgetik se nemá léčit zvýšením dávky. V těchto případech je třeba léčbu analgetiky přerušit a pacient se má poradit s lékařem.

Opatrnosti je třeba u astmatiků sensitivních na kyselinu acetylsalicylovou, protože byl hlášen mírný bronchospasmus (zkřížená reakce) v souvislosti s léčbou paracetamolem.

U pacientů s deplecí glutathionu v důsledku sepse může užití paracetamolu zvýšit riziko metabolické acidózy (viz bod 4.9).

Při léčbě perorálními antikoagulancii a současném podávání vyšších dávek paracetamolu je nutná kontrola protrombinového času.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

Pediatrická populace

U dospívajících léčených paracetamolem v dávce 60 mg/kg/den není kombinace s jiným antipyretikem odůvodněná s výjimkou případu neúčinnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Chronický alkoholismus a užívání látek, které indukují jaterní enzymy, jako barbituráty a tricyklická antidepresiva anebo jiné hepatotoxické látky, může zvýšit riziko předávkování paracetamolem v důsledku zvýšené a rychlejší tvorby toxických metabolitů.

Opatrnosti je třeba při současném užívání látek indukujících enzymy, jako karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a třezalka tečkovaná (viz bod 4.9).

Probenecid snižuje na polovinu clearance paracetamolu inhibicí vazby paracetamolu na kyselinu glukuronovou. Při současné léčbě probenecidem má být dávka paracetamolu snížena.

Paracetamol může významně prodloužit poločas chloramfenikolu.

Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem a snížena cholestyraminem.

Antikoagulační účinek warfarinu a jiných kumarinů může být zvýšen společně se zvýšeným rizikem krvácení při dlouhodobém denním užívání paracetamolu. Příležitostné užívání nemá významný účinek.

Neutropenie se vyskytuje častěji při současném, chronickém užívání paracetamolu a zidovudinu, pravděpodobně vlivem sníženého metabolismu zidovudinu v důsledku kompetitivní inhibice konjugace. Proto mají paracetamol a zidovudin být současně podávány pouze pod lékařským dohledem.

Salicylamid (například kyselina acetylsalicylová) může prodloužit eliminační poločas paracetamolu. Současné dlouhodobé podávání paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků může vést k poškození ledvin.

Isoniazid snižuje clearance paracetamolu možným potencováním jeho účinků a/nebo toxicity inhibicí jeho metabolismu v játrech.

Paracetamol může snížit biologickou dostupnost lamotriginu s případným snížením jeho účinků v důsledku možné indukce jeho metabolismu v játrech.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Ovlivnění laboratorních testů

Paracetamol může ovlivnit testy na kyselinu močovou při použití kyseliny fosfowolframové a testy na hladinu cukrů v krvi prováděné pomocí glukózo-oxidázo-peroxidázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rozsáhlá data získaná ze studií prováděných u těhotných žen nenaznačují ani malformační účinky ani fetální/neonatální toxicitu paracetamolu. Paracetamol může být, pokud je klinicky indikován, užíván během těhotenství, avšak má být užívána nejnižší účinná dávka po nejkratší možnou dobu a v nejnižší možné frekvenci.

Kojení

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka. Dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky u kojených dětí. Ženy, které kojí, mohou užívat paracetamol v terapeutických dávkách.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paracetamol nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při podávání terapeutických dávek se vyskytuje jen málo nežádoucích účinků. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována následně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté

($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Agranulocytóza (při dlouhodobém užívání), trombocytopenie, neutropenie, trombocytopenická purpura, leukopenie, hemolytická anemie
	Velmi vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Alergie (s výjimkou angioedému)
	Velmi vzácné	Hypersensitivita (angioedém, dýchací obtíže, pocení, nauzea, hypotenze, šok, anafylaxe), při které musí být léčba přerušena.
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Deprese, zmatenost, halucinace
Poruchy nervového systému	Vzácné	Třes, bolest hlavy
Poruchy oka	Vzácné	Poruchy vidění
Srdeční poruchy	Vzácné	Edém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Bronchospasmus u pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou a jiné NSAID (analgetické astma)
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Krvácení, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Abnormální funkce jater, selhání jater, cirhóza, žloutenka
	Velmi vzácné	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Svědění, vyrážka, pocení, purpura, urtikarie
	Velmi vzácné	Exantém Závažné kožní reakce (akutní generalizovaný pustulózní exantém (AGEP), toxická nekrolýza (TEN), dermatitida vyvolaná léky, Stevensův-Johnsonův syndrom)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Sterilní pyurie (kalná moč) a renální nežádoucí účinky (závažná porucha funkce ledvin, intersticiální nefritida, hematurie, enuréza)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Závratě (kromě vertiga), malátnost, pyrexie, útlum, blíže nespecifikované lékové interakce
Poranění, otrava a procedurální komplikace	Vzácné	Předávkování a otrava

Podáním 6 g paracetamolu může již dojít k poškození jater (u dětí: více než 140 mg/kg), vyšší dávky způsobují ireverzibilní jaterní nekrózu. Bylo hlášeno poškození jater po chronickém užívání paracetamolu 3-4 g denně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Paracetamol může způsobit intoxikaci, obzvláště u starších osob, malých dětí, pacientů s onemocněním jater, u chronických alkoholiků, pacientů s chronickou malnutricí, pacientů s deplecí glutathionu např. při sepsi a pacientů užívajících látky indukující jaterní enzymy. Předávkování může být v těchto případech fatální. Viz také bod 5.2.

Příznaky

Příznaky předávkování paracetamolem, které se obvykle objevují v prvních 24 hodinách po jeho požití, jsou nauzea, zvracení, nechutenství, bledost, bolest břicha, letargie a nadměrné pocení. Při předávkování paracetamolem v dávce od 140 mg/kg tělesné hmotnosti může dojít k poškození jater v důsledku jaterní cytolyzy. Při dávce 200 mg/kg tělesné hmotnosti může dojít k závažnému poškození jater, které vede k hepatocelulární insuficienci, renální tubulární nekróze a encefalopatii, což může vyústit v kóma a úmrtí. Komplikace selhání jater představuje acidóza, edém mozku, krvácivé projevy, hypoglykemie, hypotenze, infekce a renální selhání. Současně byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (AST, ALT), laktátdehydrogenázy a bilirubinu spolu s poklesem hladiny protrombinu, které se mohou objevit 12 až 48 hodin po podání. Klinické projevy poškození jater jsou obvykle poprvé viditelné až po dvou dnech a dosahují maxima po 4 až 6 dnech.

K akutnímu renálnímu selhání může dojít i bez přítomnosti závažného poškození jater. Jinými známkami intoxikace jsou poškození myokardu a pankreatitida.

Léčba

- Okamžitá hospitalizace, i pokud se neobjeví signifikantní časné příznaky předávkování.
- Po předávkování je nutné před zahájením léčby co nejdříve odebrat vzorek krve za účelem stanovení hladiny paracetamolu.
- V případě velkého předávkování, které může vést k těžké intoxikaci, lze použít terapii redukující absorpci paracetamolu: rychlá eliminace požitého přípravku výplachem žaludku, pokud možno do 1 hodiny od požití a následné podání methioninu (2,5 g p.o.) anebo aktivního uhlí (adsorbent).
- Léčba zahrnuje podávání antidota N-acetylcysteinu (NAC) intravenózně nebo perorálně (v tomto případě se aktivní uhlí nepodává), když je to možné do 8-15 hodin po požití. NAC však může zlepšit prognózu dokonce až do 36 hodin po podání v případě, že koncentrace paracetamolu je ještě prokazatelná. Další léčba je symptomatická.
- Na začátku léčby musí být provedeny jaterní testy a je třeba je opakovat každých 24 hodin. Ve většině případů se hodnota jaterních aminotransferáz vrátí k normálu během jednoho až dvou týdnů s úplnou obnovou funkcí jater. Ve velmi vzácných případech však může být nutná transplantace jater. Je také doporučena pravidelná kontrola protrombinového času.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika a antipyretika, anilidy
ATC kód: N02BE01.

Paracetamol má jak analgetický, tak antipyretický účinek. Nemá však účinek protizánětlivý. Dosud nebyl mechanismus účinku paracetamolu plně objasněn. Účinnost paracetamolu je založena na inhibici enzymu prostaglandinsyntetázy, ale to nevysvětluje chybějící protizánětlivý účinek. Možná zde hraje roli distribuce paracetamolu v těle do míst, kde dochází k inhibici prostaglandinsyntetázy. Výhodou paracetamolu je, že se při jeho užití nevyskytuje nebo vyskytuje v pouze velmi omezené míře řada nežádoucích účinků spojených s užíváním NSAID. Neovlivňuje glykemii, proto je vhodný u diabetiků. Neovlivňuje krevní srážlivost, nemá vliv na hladinu kyseliny močové a její vylučování do moči a má

dobrou gastrointestinální snášenlivost. Paracetamol je proto vhodnou alternativou k NSAID při léčbě bolesti a horečky.

Analgetický účinek paracetamolu po jednorázové terapeutické dávce 0,5–1 g trvá 3–6 hodin, antipyretický 3–4 hodiny. Oba účinky jsou srovnatelné s kyselinou acetylsalicylovou podanou ve stejných dávkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je paracetamol rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 30 minut až 2 hodiny.

Distribuce

Distribuční objem paracetamolu je zhruba 1 l/kg tělesné hmotnosti. Při terapeutických dávkách je vazba na plazmatické bílkoviny zanedbatelná, ale při akutní intoxikaci může dosáhnout 20–30 %. Koncentrace ve slinách a mateřském mléce jsou srovnatelné s koncentrací v plazmě.

Biotransformace

U dospělých je paracetamol v játrech konjugován s kyselinou glukuronovou (~60 %), sulfátem (~35 %) a cysteinem (~3 %). Minoritní cesta katalyzovaná cytochromem P450 vede k tvorbě vysoce reaktivního metabolitu, který je za běžných podmínek užívání rychle detoxikován glutathionem. Předávkování může snížit hladinu glutathionu a vést k akutnímu poškození jater. U novorozenců a dětí mladších 12 let je sulfátová konjugace hlavní eliminační cestou a glukuronidace je nižší než u dospělých. Celková eliminace u dětí je srovnatelná s eliminací u dospělých vzhledem ke zvýšené kapacitě sulfátové konjugace.

Paracetamol prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Eliminace

K eliminaci paracetamolu dochází močí. Během 24 hodin se vylučuje ledvinami 90 % požitá dávka, převážně jako glukuronidové (60–80 %) a sulfátové (20–30 %) konjugáty. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě. Eliminační poločas je přibližně 1 až 4 hodiny. V případě závažné poruchy funkce jater je eliminační poločas prodloužen až na 5 hodin. V případě závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatinu nižší než 10 ml/min) se eliminační poločas nemění, ale eliminace paracetamolu a jeho metabolitů se prodlužuje. U starších pacientů není kapacita konjugace změněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

LD₅₀ u myši: (mg/kg) p.o. 338, i.p. 500. V preklinických údajích o bezpečnosti paracetamolu nejsou žádné důkazy teratogenity, mutagenity a kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

povidon K30 (E1201)
předbobtnalý kukuřičný škrob
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
kyselina stearová (E570)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikosti balení: 10, 12, 16, 20, 24, 30 a 50 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Max Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/940/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 6. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

05.09.2022