

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parapyrex Combi 500 mg/65 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje paracetamol 500 mg a coffeinum 65 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé oválné tablety dlouhé 16 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parapyrex Combi je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako je bolest hlavy včetně migrény, bolest zubů, neuralgie různého původu, menstruační bolest, revmatická bolest např. při osteoartritidě, bolest zad, bolest svalů nebo kloubů a bolest v krku při chřipce nebo akutním zánětu horních cest dýchacích.

Parapyrex Combi má také antipyretické účinky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů) a dospívající starší 15 let

1–2 tablety až 4krát denně dle potřeby s intervalem mezi jednotlivými dávkami alespoň 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná u pacientů s tělesnou hmotností 34–60 kg, dvě tablety u pacientů s tělesnou hmotností nad 60 kg

Maximální jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (2 tablety), maximální denní dávka je 4 g paracetamolu (8 tablet). Při dlouhodobé léčbě (více než 10 dní) denní dávka nesmí překročit 2,5 g paracetamolu.

Pediatrická populace: 12–15 let

1 tableta až 3krát denně dle potřeby s intervalem mezi jednotlivými dávkami alespoň 6 hodin. Maximální jednotlivá dávka je 1 tableta. Maximální denní dávka jsou 3 tablety v průběhu 24 hodin. Tento léčivý přípravek není vhodný pro děti do 12 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná následující úprava dávkování:

- při glomerulární filtraci 50–10 ml/min se užívá 1 tableta každých 6 hodin;

- při glomerulární filtraci nižší než 10 ml/min se užívá 1 tableta každých 8 hodin.

Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater smí tento léčivý přípravek užívat s opatrností. Pacienti se závažnou poruchou funkce jater nesmí užívat tento léčivý přípravek.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na 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

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a u pacientů dlouhodobě užívajících vysoké dávky paracetamolu se doporučuje pravidelné sledování funkce jater. Nebezpečí předávkování je vyšší u pacientů s poškozením jater alkoholem.

Paracetamol může být již v dávkách nad 6–8 g denně hepatotoxický. Podle zkušeností po uvedení paracetamolu na trh může k hepatotoxicitě také dojít při užívání nižších dávek nebo při krátkodobé léčbě u pacientů bez předchozí poruchy funkce jater, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické látky (viz bod 4.5). Dlouhodobá nadměrná konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Nejvyšší riziko je u chronických alkoholiků s krátkodobou abstinencí (12 hodin).

Při léčbě přípravkem Parapyrex Combi se nesmí konzumovat alkohol.

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

Opatrnost je potřebná také u pacientů s poruchou funkce ledvin; doporučuje se postupná úprava dávky (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě přípravkem Parapyrex Combi nelze vyloučit selhání ledvin.

Paracetamol má být užíván se zvýšenou opatrností při deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy a u pacientů s hemolytickou anemií.

Parapyrex Combi není určen pro děti do 12 let.

Případy poruchy funkce jater/selhání jater byly hlášeny u pacientů s nedostatečnými hladinami glutathionu, jako jsou pacienti, kteří jsou vážně podvyživení, anorektičtí, mají nízký index tělesné hmotnosti nebo jsou těžcí chroničtí uživatelé alkoholu. U stavů s deplecí glutathionu (jako je např. seps) může použití paracetamolu zvyšovat riziko metabolické acidózy.

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.

Během léčby přípravkem Parapyrex Combi se nemá konzumovat nadměrné množství kávy nebo čaje, protože může způsobit pocit napětí a podrážděnosti.

Pacienti musí být upozorněni, aby nepřekračovali doporučené dávkování a neužívali jiné přípravky obsahující paracetamol.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Paracetamol

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

Současné dlouhodobé užívání paracetamolu a *kyseliny acetylsalicylové* nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků může vést k poškození ledvin.

Současné užívání léků, které zpomalují vyprazdňování žaludku, jako je *proprantheolium*, může vést k pomalejší absorpci a zpožděnému účinku paracetamolu.

Antikoagulační účinek *warfarinu* nebo *jiných kumarinových derivátů* může být zesílen spolu se zvýšeným rizikem krvácení při dlouhodobém pravidelném každodenním užívání paracetamolu. Občasné užívání nemá signifikantní vliv.

Hepatotoxické látky mohou zvýšit riziko akumulace a předávkování paracetamolem.

Paracetamol zvyšuje plazmatické hladiny *kyseliny acetylsalicylové* a *chloramfenikolu*.

Probenecid a *salicylamid* ovlivňují vylučování a koncentraci paracetamolu v plazmě.

Současné užívání *induktorů jaterních enzymů*, například barbiturátů, inhibitorů monoaminoxidázy, tricyklických antidepresiv, třezalky tečkované, antiepileptik (kromě glutetimidu, fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu) a *rifampicinu* – dávky paracetamolu, které jsou jinak bezpečné, mohou vést k poruše funkce jater. Totéž se vztahuje na nadměrnou konzumaci *alkoholu*.

U pacientů se současnou léčbou paracetamolem a lamotriginem byla hlášena snížená účinnost *lamotriginu* se zvýšenou jaterní clearance.

Současné podávání paracetamolu a *isoniazidu* může zvýšit riziko hepatotoxicity.

Při současném užívání paracetamolu a *zidovudinu* byl hlášen vývoj neutropenie a hepatotoxicity. Parapyrex Combi se má užívat po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

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).

Kofein

Současné užívání *klozapinu* a kofeinu může vést ke zvýšené toxicitě klozapinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Epidemiologické studie prováděné během těhotenství neprokázaly škodlivé účinky paracetamolu a kofeinu užívaného v doporučených dávkách.

Kombinace paracetamolu s kofeinem není doporučena k užívání během těhotenství z důvodu zvýšení rizika spontánních potratů spojených s nadměrnou konzumací kofeinu.

Parapyrex Combi se nedoporučuje užívat během těhotenství.

Kojení

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v množstvích, která nejsou klinicky významná. Paracetamol ani jeho metabolity nebyly v moči kojence prokázány. Patologické změny u kojenců nebyly hlášeny.

Kofein je vylučován do mateřského mléka a může mít stimulační účinek na kojene dítě, ale významná intoxikace nebyla prokázána. Parapyrex Combi se nedoporučuje užívat během kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné relevantní údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Parapyrex Combi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je paracetamol užíván v doporučených dávkách, nežádoucí účinky jsou vzácné.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny v souladu s terminologií MedDRA podle frekvence výskytu za užití následujícího pravidla: vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Paracetamol

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: poruchy krevních destiček, poruchy kmenových buněk, hemolytická anemie

Srdeční poruchy

Vzácné: edém

Poruchy oka

Vzácné: abnormální vidění

Cévní poruchy

Vzácné: edém

Poruchy imunitního systému

Vzácné: alergie (kromě angioedému), anafylaktická reakce

Psychiatrické poruchy

Vzácné: deprese, zmatenost, halucinace

Poruchy nervového systému

Vzácné: třes, bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: krvácení, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: abnormální jaterní testy, selhání jater, jaterní nekróza, ikterus

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: svědění, vyrážka, pocení, purpura, angioedém, kopřivka, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: vertigo, nauzea, horečka, sedace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: bronchospasmus u pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné NSAID

Kofein

Poruchy nervového systému

Není známo: nervozita, závrať

Pokud je přípravek kombinován s kofeinem v potravě, zvyšuje se pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků kofeinu jako je nespavost, neklid, úzkost, podrážděnost, bolest hlavy, gastrointestinální podráždění (nauzea) a palpitace.

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

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování je nezbytná okamžitá lékařská pomoc, a to i v případě, že nejsou přítomny žádné významné časné příznaky.

Příznaky

Předávkování již relativně nízkými dávkami paracetamolu (8–15 g v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta) může mít za následek závažnou poruchu funkce jater a někdy akutní renální tubulární nekrózu.

Příznaky předávkování paracetamolem mohou v prvních 24 hodinách zahrnovat nauzeu, zvracení, letargii, ztrátu chuti k jídlu a pocení. Bolest břicha může být prvním příznakem selhání jater a může se objevit 12–24 hodin po požití léku. Komplikaci selhání jater představuje metabolická acidóza, edém mozku, krvácení, hypoglykémie, hypotenze, infekce a renální selhání. K akutnímu selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou může dojít i v případě absence závažné poruchy funkce jater. Byla hlášena pankreatitida a srdeční arytmie. Při těžké otravě může selhání jater vést k encefalopatii, kómatu až ke smrti.

Jedním z ukazatelů poruchy funkce jater je prodloužený protrombinový čas, a proto se doporučuje jej sledovat. Pacienti užívající induktory enzymů (karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo s nadměrnou konzumací alkoholu v anamnéze jsou více náchylní k poškození jater.

Postup léčby

Okamžitá hospitalizace je nutností. U pacientů, kteří požili paracetamol v předešlých 4 hodinách, se indikuje vyvolání zvracení a výplach žaludku. Poté je nutné podat methionin (2,5 g perorálně) nebo specifické antidotum. Léčba aktivním uhlím ke snížení gastrointestinální resorpce je sporná.

Doporučuje se sledování plazmatické koncentrace paracetamolu. Specifické antidotum

N-acetylcystein je nutno podat do 8–15 hodin po předávkování paracetamolem. Po uplynutí této doby klesá progresivně jeho účinnost, ale N-acetylcystein může poskytnout určitý přínos až do 24 hodin a možná i poté. N-acetylcystein se podává dospělým i dětem *i.v.* v 5% infuzi glukózy s počáteční dávkou 150 mg/kg po dobu 15 minut. Poté následuje kontinuální infuze 50 mg/kg N-acetylcysteinu v 5% roztoku glukózy po dobu 4 hodin. Dále se má podat kontinuální infuze 100 mg/kg N-acetylcysteinu během následujících 16–20 hodin. N-acetylcystein lze také podat perorálně,

70–140 mg/kg třikrát denně během 10 hodin po předávkování paracetamolem. V případě velmi těžké intoxikace je možná hemodialýza nebo hemoperfúze.

Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest v epigastriu, zvracení, diurézu, tachykardii nebo srdeční arytmií, stimulaci CNS (nespavost, neklid, excitace, bolest hlavy, třes, nervozita, podrážděnost a křeče).

Je však třeba si uvědomit, že klinicky významné symptomy předávkování kofeinem z tohoto přípravku by byly spojeny s vážnou jaterní toxicitou požitého paracetamolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: paracetamol, kombinace kromě psycholeptik
ATC kód: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum bez protizánětlivého účinku a s dobrou gastrointestinální snášenlivostí. Je vhodný pro dospělé i pro pediatrickou populaci. Mechanismus účinku je pravděpodobně podobný acetylsalicylové kyselině a spočívá v inhibici prostaglandinů v centrálním nervovém systému.

Absence inhibice periferního prostaglandinu zajišťuje důležité farmakologické vlastnosti paracetamolu, jako je udržování ochranných prostaglandinů v gastrointestinálním traktu. Paracetamol je proto vhodný zejména u pacientů s anamnézou onemocnění nebo u pacientů užívajících jiné léky, u kterých je inhibice periferních prostaglandinů nežádoucí (např. u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo u starších pacientů).

Vzhledem k tomu, že paracetamol neovlivňuje glykemii, je vhodný i pro pacienty s diabetem. V průběhu krátkodobé léčby neovlivňuje krevní srážlivost (dávky 2 g paracetamolu denně) ani hladinu nebo vylučování kyseliny močové. Paracetamol je možno podávat ve všech případech, kdy jsou kontraindikovány salicyláty.

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

Kofein

Kofein zvyšuje analgetický účinek paracetamolu stimulací centrálního nervového systému a může tak zmírnit depresi, která je často s bolestí spojená.

Metaanalýza 30 klinických studií s analgetiky a kofeinem, které zahrnovaly 6 studií s různými dávkami paracetamolu a kofeinu, ukázala, že kombinace paracetamolu a kofeinu je 1,37krát účinnější než samotný paracetamol ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Paracetamol je rychle a téměř úplně absorbován z gastrointestinálního traktu.

Koncentrace v plazmě dosáhla maxima po 0,5 hodiny po perorálním podání. Biologický poločas v plazmě po perorálním podání je 1–4 hodiny (průměr 2,3 hodiny). U závažné poruchy funkce jater je prodloužen až na 5 hodin. I když se u poruchy funkce ledvin poločas neprodlužuje, vylučování ledvinami je omezené a je proto doporučeno redukovat dávky paracetamolu. Při terapeutických koncentracích je vazba na plazmatické bílkoviny minimální. Paracetamol je metabolizován v játrech a

je vylučován ledvinami v podobě glukuronidových a sulfátových konjugátů. Méně než 5 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné podobě.

Paracetamol prochází přes placentární bariéru a je vylučován do mateřského mléka.

Kofein

Kofein je po perorálním podání rychle absorbován a je distribuován do tělesných tkání. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo do jedné hodiny po perorálním podání. Poločas v plazmě po perorálním podání je přibližně 4,9 hodiny. Kofein je téměř úplně metabolizován v játrech prostřednictvím oxidace a demethylace na různé xanthinové deriváty, které jsou vylučovány močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita paracetamolu byla studována u mnoha živočišných druhů. Preklinické studie u potkanů a myši ukázaly hodnoty LD₅₀ 3,7 g/kg, respektive 388 mg/kg po podání jednorázové perorální dávky. U těchto druhů se chronická toxicita, která mnohonásobně překračuje terapeutické dávky u člověka, projevuje jako degenerace a nekróza jater, ledvin nebo lymfatické tkáně a abnormality krevního obrazu. Metabolity, které jsou považovány za odpovědné za tyto účinky, byly stanoveny i u člověka. Paracetamol se proto nesmí užívat dlouhodobě a ve vysokých dávkách. Při normálních terapeutických dávkách není paracetamol spojován s nebezpečím genotoxicity a kancerogenity. Neexistuje žádný důkaz embryotoxicity a fetotoxicity paracetamolu ve studiích s laboratorními zvířaty.

Léčivé látky se klinicky používají po mnoho let.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

předbobtnalý kukuřičný škrob
povidon K 25
sodná sůl kroskarmelosy
mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička a příbalová informace

Velikost balení: 10, 12, 20, 24, 30 tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/306/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 7. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 14. 12. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

01.09.2022