

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol AGmed 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Téměř bílé podlouhlé tablety s půlicí rýhou na obou stranách, 16 mm dlouhé, 8 mm široké a 5,5 mm silné.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paracetamol AGmed 500 mg je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako jsou bolesti zubů, hlavy, menstruační bolesti a bolesti svalů nebo kloubů spojené s chřipkou nebo nachlazením a/nebo horečky.

Paracetamol AGmed 500 mg je indikován u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 20 kg (ve věku od 6 let).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je individuální. Má se užívat nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu. Maximální denní dávka nesmí být překročena.

Doporučené dávkování paracetamolu:

Věk	Tělesná hmotnost	Jednotlivá denní dávka	Maximální denní dávka
6 – 8 let	20 – 24 kg	250 mg	1,25 g
9 – 10 let	25 – 32 kg	250 mg	1,5 g
10 – 12 let	33 – 39 kg	500 mg	2 g
12 – 15 let	40 – 49 kg	500 mg	2,5 g
Více než 15 let	50 – 60 kg	500 mg	3 g
	> 60 kg	500 – 1 000 mg	3 g

Dospělí a dospívající (od 15 let)

Doporučená jednotlivá dávka je 500 mg paracetamolu (1 tableta) podle potřeby s intervalem mezi dávkami nejméně 4 hodiny, až do maximální denní dávky 3 g paracetamolu (6 tablet). Maximální jednotlivá dávka je 1 g (2 tablety) a lze ji doporučit pouze u pacientů s tělesnou hmotností nad 60 kg, pokud nedojde k dostatečné úlevě po 1 tabletě, nebo pokud je potřeba užít vyšší dávku z důvodu intenzivnější bolesti. Maximální denní dávka 3 g (6 tablet) nesmí být během 24 hodin překročena.

Pediatrická populace

Dospívající do 15 let a děti s tělesnou hmotností od 20 kg (od 6 let)

Paracetamol se dává v závislosti na tělesné hmotnosti a věku, obvykle 10 - 15 mg/kg tělesné hmotnosti jako jednorázová dávka až do maximální denní dávky 60 mg/kg tělesné hmotnosti. Interval mezi jednotlivými dávkami má být nejméně 6 hodin. V případě potřeby lze interval zkrátit až na 4 hodiny, ale celková denní dávka nesmí být během 24 hodin překročena. Doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky podle tělesné hmotnosti a věku jsou uvedeny v tabulce výše.

Děti s tělesnou hmotností do 20 kg (do 6 let)

Paracetamol AGmed 500 mg není určen pro použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 20 kg (do 6 let) vzhledem k množství léčivé látky v tabletech.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Doporučuje se prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami:

- V případě glomerulární filtrace 50 - 10 ml/min: 6 hodin mezi dávkami.
- V případě rychlosti glomerulární filtrace nižší než 10 ml/min: 8 hodin mezi dávkami.

Maximální jednotlivá dávka nemá překročit 500 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater

U stabilizované chronické jaterní insuficience paracetamol obvykle nezpůsobuje poškození jater, pokud je podáván ve výše uvedeném dávkování. Přesto se doporučuje nepodávat u těchto pacientů maximální dávky a dodržovat minimální interval 6 hodin mezi jednotlivými dávkami.

Starší pacienti

U starších pacientů není obvykle nutná úprava dávkování. Je však třeba vzít v úvahu, že u starších pacientů je častější renální a/nebo jaterní insuficience.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety lze dělit nebo podávat rozdrcené. Užívá se nezávisle na příjmu potravy a zapíjí se dostatečným množstvím vody. Pacienti s citlivým žaludkem by měli tento přípravek užívat s jídlem.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Užívání vyšších než doporučených dávek může vést k závažnému poškození jater.

Pacienti mají být upozorněni, aby současně s tímto léčivým přípravkem neužívali žádný jiný léčivý přípravek obsahující paracetamol.

Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, s deficitem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, hemolytickou anémií, nedostatkem glutathionu (např. v důsledku podvýživy, chronického alkoholismu), dehydratací a při současném užívání potenciálně hepatotoxických látek a induktorů jaterních enzymů (viz bod 4.5).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje postupná úprava dávky (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit renální insuficienci.

U pacientů se změnami jaterních funkcí a u pacientů dlouhodobě léčených vysokými dávkami paracetamolu se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkčních testů.

Riziko předávkování je vyšší u pacientů s jaterním onemocněním. Podle postmarketingových zkušeností s paracetamolem se hepatotoxicita může vyskytnout i při terapeutických dávkách, během

krátkodobého užívání a u pacientů bez předchozí poruchy jaterních funkcí. K poškození jaterních funkcí může dojít při nižších dávkách, pokud jsou koaktivní alkohol, jaterní induktory nebo jiné látky toxické pro játra (viz bod 4.5). Dlouhodobé zneužívání alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Během léčby je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

U pacientů léčených perorálními antikoagulancii a vyššími dávkami paracetamolu, především v kombinaci s dextropropoxyfenem nebo kodeinem, je třeba sledovat protrombinový čas.

U pacientů s přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) se doporučuje opatrnost vzhledem k možné zkřížené citlivosti na paracetamol pozorované u pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Mohou se objevit příznaky podobné těm, které se objevují po podání ASA (bronchospasmus, nosní a oční reakce).

Závažné kožní nežádoucí účinky

Při léčbě paracetamolem byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná kožní exantematózní pustulóza (AGEP). Pacienti musí být informováni o symptomech kožních reakcí a musí být pečlivě sledováni s ohledem na jejich výskyt. Pokud se objeví symptomy SJS, TEN a AGEP (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), musí pacienti okamžitě přestat užívat léčivý přípravek a vyhledat lékařskou pomoc.

Současné užívání s flukloxacilinem

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.

Po dlouhodobém (> 3 měsíce) každodenním nebo častějším užívání analgetik se mohou objevit nebo zhoršit bolesti hlavy. Bolesti hlavy způsobené nadužíváním analgetik se nemají řešit zvýšením dávky. V těchto případech mají být analgetika užívána po poradě s lékařem.

Pediatrická populace

Paracetamol AGmed 500 mg není určen pro použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 20 kg (do 6 let).

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kyselina acetylsalicylová a chloramfenikol

Paracetamol zvyšuje plazmatické hladiny kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), kyselina acetylsalicylová

Současné užívání paracetamolu s NSAID (zejména kyselinou acetylsalicylovou) ve vyšších dávkách zvyšuje riziko analgetické nefropatie a dalších nežádoucích účinků na ledviny.

Hepatotoxické látky a induktory jaterních enzymů

Hepatotoxické látky mohou zvýšit riziko kumulace a předávkování paracetamolem.

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické látky nebo induktory jaterních mikrozomálních enzymů, např. antiepileptika (např. glutetimid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon, topiramát), rifampicin, barbituráty, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, třezalku tečkovanou a alkohol. Indukce metabolismu

vede ke zvýšené produkci hepatotoxického oxidativního metabolitu paracetamolu. Hepatotoxické účinky se projeví, pokud tento metabolit překročí normální vazebnou kapacitu glutathionu.

Kolestyramin

Kolestyramin může vést ke snížené absorpci paracetamolu, a proto nemá být podáván do jedné hodiny po podání paracetamolu.

Metoklopramid a domperidon

Metoklopramid nebo domperidon mohou zvýšit absorpci paracetamolu.

Propanthelin

Současné užívání léků a přípravků, které zpomalují vyprazdňování žaludku, jako je propanthelin, může zpomalit vstřebávání a oddálit nástup účinku paracetamolu.

Probenecid

Probenecid ovlivňuje vylučování a koncentraci paracetamolu v plazmě. Probenecid inhibuje vazbu paracetamolu na kyselinu glukuronovou, což vede ke snížení clearance paracetamolu přibližně 2krát. Pokud je současně užíván probenecid, je třeba zvážit snížení dávky paracetamolu.

Warfarin a antagonisté vitamínu K

Antikoagulační účinek warfarinu nebo jiných antagonistů vitamínu K může být při dlouhodobém pravidelném denním užívání paracetamolu zesílen se zvýšeným rizikem krvácení. Užívání doporučených dávek po doporučenou dobu léčby nemá významný vliv. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K mají být sledováni z hlediska adekvátní koagulace a možných krvácivých komplikací.

Flukloxacilin

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).

Zidovudin

Při současném užívání paracetamolu a zidovudinu byl hlášen vznik neutropenie a hepatotoxicity. Tento léčivý přípravek má být používán pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Lamotrigin

U pacientů se současnou léčbou paracetamolem byla hlášena snížená účinnost lamotriginu spolu s jeho zvýšenou jaterní clearance.

Isoniazid

Isoniazid může zvýšit hepatotoxický potenciál paracetamolu. Při souběžném užívání je třeba pečlivě sledovat klinické a laboratorní známky hepatotoxicity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Paracetamol prochází placentární bariérou. Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační ani fetoneonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol během těhotenství podáván, má však být podáván v nejnižší účinné dávce po co nejkratší možnou dobu a s co nejnižší možnou frekvencí.

Kojení

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, ale v množství, které není klinicky významné.

Během krátkodobé léčby paracetamolem není nutné přerušit kojení, pokud je novorozenec pečlivě sledován. Ani při dlouhodobé léčbě paracetamolem nebyly u kojenců pozorovány žádné nežádoucí účinky, s výjimkou jednoho případu makulopapulózního exantému.

Fertilita

Studie chronické toxicity paracetamolu na zvířatech prokázaly výskyt testikulární atrofie a inhibice spermatogeneze, význam tohoto zjištění není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paracetamol AGmed 500 mg nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro nežádoucí účinky s příslušnou četností se v případě potřeby používá následující terminologie orgánových tříd MedDRA:

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):

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	anafylaktický šok, angioedém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	bronchospasmus
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	ikterus
	Není známo	cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	vyrážka, kožní alergická reakce
	Velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fixní lékový exantém (viz bod 4.4)

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

Předávkování relativně nízkými dávkami paracetamolu (8-15 g v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta) může vést k závažnému poškození jater a někdy k akutní tubulární nekróze ledvin.

Jaterní poškození po podání 5 g paracetamolu nebo více se může vyskytnout u pacientů s následujícími rizikovými faktory:

- dlouhodobá léčba induktory enzymů (karbamazepin, gluthethimid, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, primidon, *Hypericum perforatum*).
- pravidelná nadměrná konzumace alkoholu
- predispozice k depleci glutathionu (např. při poruchách příjmu potravy, cystické fibróze, HIV, hladovění, kachexii).

Symptomy

Symptomy předávkování paracetamolem v prvních 24 hodinách mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, anorexii, bledost, letargii a pocení. Bolest břicha může být prvním příznakem poškození jater a objevuje se během 24 hodin. Může dojít k jaterní cytolýze, která může vést k jaternímu selhání, gastrointestinálnímu krvácení, encefalopatii, diseminované intravaskulární koagulaci, kómatu až úmrtí. Se selháním jater souvisí metabolická acidóza, edém mozku, krvácení, hypoglykemie, hypotenze, infekce a selhání ledvin. Hladiny jaterních aminotransferáz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu se zvyšují 12 až 48 hodin po akutním předávkování spolu s poklesem hladiny protrombinu. Prodloužení protrombinového času je jedním z ukazatelů zhoršené funkce jater, a proto se doporučuje jeho sledování. Pacienti užívající induktory enzymů (karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo se zneužíváním alkoholu v anamnéze jsou náchylnější k poškození jater. Akutní selhání ledvin se může rozvinout i při absenci závažného poškození jater. Dalšími projevy intoxikace jsou poškození myokardu, pankreatitida a pancytopenie.

Léčba

Je nutná okamžitá hospitalizace. Navzdory absenci významných časných příznaků mají být pacienti neprodleně převezeni do nemocnice k okamžité lékařské péči. Příznaky se mohou omezit na nauzeu nebo zvracení a nemusí odrážet závažnost předávkování nebo riziko orgánového poškození. Pokud dojde k předávkování, do 1 hodiny je třeba zvážit léčbu aktivním uhlím. Plazmatické koncentrace paracetamolu mají být měřeny 4 hodiny nebo později po požití (dřívější koncentrace jsou nespolehlivé). Léčbu N-acetylcysteinem lze použít do 24 hodin po požití paracetamolu, ale maximálního ochranného účinku je dosaženo, pokud je podán do 8 hodin po požití. Účinnost antidota po této době postupně klesá. V případě potřeby má být pacientovi podán N-acetylcystein intravenózně v souladu se stanovenými dávkovacími schémata. Pokud pacient nezvrací, může být v odlehklých oblastech mimo nemocnice vhodnou alternativou perorální podání methioninu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Paracetamol je analgetikum - antipyretikum bez protizánětlivého účinku. Mechanismus účinku je pravděpodobně podobný účinku kyseliny acetylsalicylové a je závislý na inhibici prostaglandinů v centrálním nervovém systému.

Analgetický účinek paracetamolu po jednorázové terapeutické dávce 0,5-1 g trvá 3-6 hodin, antipyretický 3-4 hodiny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Paracetamol se rychle a téměř úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu.

Distribuce

Paracetamol je rychle distribuován do většiny tělesných tkání. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo 10 – 60 minut po perorálním podání. Paracetamol prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Biotransformace a eliminace

Paracetamol je intenzivně biotransformován, kromě konjugačních reakcí probíhají oxidační procesy, při nichž vznikají toxické metabolity. Při terapeutických dávkách dochází spolu s interakcí glutathionu k rychlé biotransformaci těchto hepatotoxických meziproductů a vznikají merkapturové kyseliny, které se vylučují močí převážně jako konjugáty, méně než 5 % paracetamolu se vylučuje v nezměněné formě. Biologický poločas je 1-3 hodiny. Při těžké jaterní insuficienci se prodlužuje až na 5 hodin. Při renální insuficienci sice není poločas prodloužen, ale protože se paracetamol vylučuje především ledvinami, doporučuje se snížení dávky paracetamolu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita paracetamolu byla studována u mnoha druhů zvířat.

Akutní toxicita

Hodnoty LD₅₀ *per os* 3,7 g/kg u potkanů a 388 mg/kg u myši.

Chronická toxicita

Ve studiích subchronické a chronické toxicity paracetamolu u potkanů a myši bylo pozorováno gastrointestinální poškození, změny v krevním obraze nebo degenerace parenchymu jater a ledvin vedoucí k nekróze. Tyto změny souvisejí jak s mechanismem účinku, tak s metabolismem paracetamolu. Za příčinu těchto toxických účinků se považují metabolity paracetamolu a související orgánové změny byly zjištěny i u lidí. Proto se paracetamol nemá používat dlouhodobě a v nadměrných dávkách.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Výsledky studií genotoxicity s paracetamolem nejsou jednoznačné. Účinek paracetamolu je významně závislý na použité koncentraci a také na době expozice. Karcinogenní účinek paracetamolu byl pozorován pouze při vysokých hepatotoxických dávkách. Při běžných terapeutických dávkách není paracetamol spojen s rizikem genotoxicity a kancerogenity.

Reprodukční toxicita

Ve studiích na laboratorních zvířatech nebyly prokázány embryotoxicita a fetotoxicita paracetamolu.

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy nejsou k dispozici.

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

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý PVC/PVdC/Al blistr

Velikost balení: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28, 30, 50, 60, 80, 90 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AGmed s.r.o.

Brandlova 1243/8

Moravská Ostrava, 702 00 Ostrava

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/227/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 8. 2023