

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PARALEN GRIP horký nápoj pomeranč a zázvor 500 mg/10 mg prášek pro perorální roztok v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje paracetamolum 500 mg a phenylephrini hydrochloridum 10 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza 2,08 g, sodík 121,39 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok v sáčku.

Popis: krémově béžový prášek s částicemi červeného barviva, s vůní pomeranče a chutí pomeranče se zázvorem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen k odstranění příznaků chřipky a akutních zánětů horních cest dýchacích, včetně horečky, bolesti hlavy, bolesti v krku, bolesti kloubů a svalů, kongesce nosní sliznice, sinusitidy a s ní spojené bolesti a akutního katarálního zánětu nosní sliznice.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, včetně starších osob a dospívajících od 12 let

Přípravek je určen pro osoby s tělesnou hmotností větší než 33 kg.

Podává se jeden sáček rozpuštěný v šálku horké (nikoliv vařící) vody až čtyřikrát denně. Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než čtyři hodiny.

Nejvyšší jednotlivá dávka je 1 sáček (500 mg paracetamolu a 10 mg fenylefrinu). Maximální denní dávka jsou 4 sáčky (2 g paracetamolu a 40 mg fenylefrinu).

Pediatrická populace

Vzhledem k obsahu léčivé látky není přípravek vhodný pro děti do 12 let.

Pacienti s renální insuficiencí

Při renální insuficienci se doporučuje dávkovací interval prodloužit: při středně závažné renální insuficienci (clearance kreatininu 10–50 ml/min) je třeba dodržet 6hodinový interval mezi dávkami, při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu <10 ml/min) je třeba dodržet 8hodinový interval mezi dávkami.

Pacienti se sníženou funkcí jater

Při stabilizované chronické hepatální insuficienci paracetamol obvykle nevyvolává poškození jater, pokud je podáván ve výše uvedeném dávkování. Přesto je vhodné u těchto pacientů nepodávat dávky maximální a dodržovat interval mezi jednotlivými dávkami minimálně 6 hodin.

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Obsah 1 sáčku se rozpustí v šálku horké vody. Teplý nápoj se vypije.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na paracetamol, fenylefrin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce jater, akutní selhání jater.
- Závažná hypertenze.
- Hyperthyreóza.
- Diabetes mellitus (obsahuje fenylefrin).
- Závažné kardiovaskulární onemocnění.
- Glaukom s uzavřeným úhlem.
- Retence moči.
- Feochromocytom.
- U nemocných, kteří užívají tricyklická antidepresiva, přípravky poškozující funkci jater nebo beta-blokátory a u těch nemocných, kteří užívají nebo během posledních dvou týdnů užívali inhibitory MAO (viz bod 4.5).
- Současné užívání jiných sympatomimetik (např. fenypropanolamin, pseudoefedrin, oxymetazolin, efedrin, methylfenidát) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

PARALEN GRIP horký nápoj pomeranč a zázvor má být používán se zvýšenou opatrností:

- u pacientů s Raynaudovým syndromem,
- u pacientů s astma bronchiale,
- u pacientů s hemolytickou anémií,
- u pacientů s granulocytopenií,
- u mužů s hypertrofií prostaty,
- u pacientů s deficitem enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy,
- u pacientů s nízkými zásobami glutathionu (viz bod 4.5),
- u pacientů s Gilbertovým syndromem,
- při alkoholizmu.

Opatrnosti je třeba také u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater nebo ledvin.

Při renální insuficienci se doporučuje prodloužit dávkovací interval (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.

U pacientů se změnami jaterních funkcí a u pacientů dlouhodobě (nad 10 dní) užívajících vyšší dávky paracetamolu se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů.

Užívání vyšších než doporučených dávek může vést k riziku závažného poškození jater.

U pacientů s onemocněním jater je vyšší nebezpečí předávkování.

Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje.

Na základě post-marketingových zkušeností s používáním paracetamolu vyšlo najevo, že hepatotoxicita paracetamolu se může vyskytnout i při použití terapeutických dávek, při krátkodobém použití a u pacientů bez předchozího poškození jaterních funkcí. Jaterní poškození se může vyvinout

při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické látky (viz bod 4.5).

Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Nejvyšší riziko bylo zaznamenáno u chronických alkoholiků, kteří před použitím paracetamolu abstínují krátkodobě (12 h).

Při terapii perorálními antikoagulancii a při současném dlouhodobém podávání vyšších dávek paracetamolu, zvláště v kombinaci s dextropropoxyfenem či kodeinem, je nutná kontrola protrombinového času.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se zvýšenou citlivostí na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní antirevmatika (NSAID) z důvodu možné zkřížené citlivosti na paracetamol, pozorované u pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Mohou se vyskytnout příznaky podobné jako po podání ASA (bronchospasmus, naso-okulární reakce).

Závažné kožní nežádoucí účinky:

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

Aby se zabránilo riziku předávkování, pacienti mají být upozorněni, že nemají současně s užíváním tohoto přípravku užívat jiné léky na chřipku a nachlazení nebo dekonjestanty, zejména jiné přípravky obsahující paracetamol.

Lékař nebo farmaceut má zkontrolovat, že pacient neužívá současně sympatomimeticky působící léky několika způsoby podání, např. perorálně a topicky (nosní, oční a ušní přípravky).

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro děti mladší než 12 let.

Přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 121,39 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 6,07 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Paracetamol

Současné užívání s přípravky ovlivňujícími jaterní funkce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

PARALEN GRIP horký nápoj pomeranč a zázvor nesmí užívat pacienti, kteří současně užívají inhibitory MAO nebo byli léčeni inhibitory MAO během posledních 14 dnů (viz bod 4.3).

Při současném užívání látek, které způsobují indukci jaterních enzymů, jako je alkohol, barbituráty, inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva, třezalka tečkovaná, antiepileptika (mj. glutethimid, fenobarbital, fenytoin, primidon, karbamazepin, topiramát) a rifampicin, se může zvyšovat pravděpodobnost toxických účinků paracetamolu. Indukce metabolismu má za následek zvýšenou

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

Při současném užívání paracetamolu a zidovudinu se pozoruje zvýšený sklon k rozvoji neutropenie a hepatotoxicity. Tento lék by proto měl být současně se zidovudinem užíván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika léčby.

Metoklopramid a domperidon mohou urychlit vstřebávání paracetamolu.

Kolestyramin může způsobit zpomalení vstřebávání paracetamolu a potenciálně snížit jeho účinnost, pokud je užíván současně. Paracetamol by měl být podáván nejméně 1 hodinu před nebo 4 – 6 hodin po kolestyraminu.

Současné užívání léků nebo prostředků snižujících vyprazdňování žaludku, např. propanthelinium, může vést ke zpomalení resorpce a opoždění nástupu účinku paracetamolu.

Při současném podávání paracetamolu a lamotriginu bylo zjištěno snížení účinnosti lamotriginu při zvýšení jeho jaterní clearance.

Současné dlouhodobé podávání paracetamolu a NSAID (především acetylsalicylové kyseliny) ve vyšších dávkách zvyšuje riziko analgetické nefropatie a dalších renálních nežádoucích účinků.

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).

Dlouhodobé pravidelné denní užívání paracetamolu může zvyšovat antikoagulační účinky warfarinu a antagonistů vitamínu K, a tím i zvyšovat riziko krvácení. Uvedené interakce nejsou klinicky signifikantní, pokud je přípravek užíván podle doporučeného dávkování a délky léčby. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K mají být monitorováni, zda mají adekvátní koagulaci a nemají krvácivé komplikace.

Probenecid ovlivňuje vylučování a plazmatickou koncentraci paracetamolu.

Fenylefrin

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Inhibitory MAO zvyšují účinek fenylefrinu. Současné užívání fenylefrinu s inhibitory MAO může zesílit srdeční a vazopresorické účinky a způsobit hypertenzní krizi.

Současné užívání tohoto přípravku a/MAO nebo užívání tohoto přípravku do dvou týdnů po ukončení léčby IMAO je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Tricyklická antidepresiva

Současné užívání fenylefrinu s tricyklickými antidepresivy může způsobit hypertenzní krizi.

Fenylefrin může zvýšit anticholinergní účinek tricyklických antidepresiv. Proto je současné užívání tohoto přípravku a tricyklických antidepresiv kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fenylefrin může negativně interagovat s jinými sympatomimetiky a vazodilatancii. Současné užívání s fenylefrinem může vést k vazokonstrikci a/nebo hypertenzní krizi. Proto je současné užívání tohoto přípravku a jiných sympatomimetik kontraindikováno (viz bod 4.3).

Beta-adrenergní blokátory

Fenylefrin může snížit účinnost beta-blokátorů. Současné užívání fenylefrinu s těmito přípravky může způsobit zvýšení krevního tlaku a hypertenzní krizi.

Kromě toho může beta-adrenergní blokáda vést k neoponované alfa-adrenergní aktivitě s rizikem hypertenze a nadměrné bradykardie. Proto je současné užívání tohoto přípravku a beta-adrenergních blokátorů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné užívání fenylefrinu s léky, které blokují jak alfa-, tak beta-adrenergní receptory, jako je labetalol a karvedilol, může vést ke komplexním interakcím a zvýšit toxicitu v důsledku antagonismu beta receptorů. Podmínky, za kterých jsou tyto léky užívány, jsou kontraindikací pro užívání tohoto přípravku.

Antihypertenziva

Fenylefrin může snížit účinnost antihypertenziv, methyldopy a reserpinu. Současné užívání fenylefrinu s antihypertenzivy, zejména s těmi, které působí přes sympatický nervový systém (jako je methyldopa), může vést k těžké hypertenzi antagonistem hypotenzních účinků. Podmínky, za kterých jsou tyto léky užívány, jsou kontraindikací pro užívání tohoto přípravku.

Současné užívání fenylefrinu a léků s podobnými účinky, jako je dihydroergotamin, methylergometrin, ergotaminy (léky na migrénu), se nedoporučuje, protože může zvýšit vazokonstrikční účinky. Současné užívání s námelovými alkaloidy (ergotamin, methysergid) zvyšuje riziko ergotismu.

Současné použití s digitalisovými glykosidy zvyšuje riziko poruch srdečního rytmu.

Atropin

Atropin blokuje reflexní bradykardii způsobenou fenylefrinem a zvyšuje presorickou odpověď na fenylefrin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek není vhodné podávat během těhotenství, vzhledem k obsahu fenylefrinu.

Paracetamol prostupuje placentární bariérou. Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační toxicitu ani na toxický vliv na plod/novorozence. 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 podáván během těhotenství, nicméně měla by být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší možnou dobu a s nejnižší možnou frekvencí.

Vzhledem k vazokonstrikčním vlastnostem fenylefrinu má být přípravek používán s opatrností u žen s výskytem preeklampsie v minulosti. Fenylefrin může snížit placentární perfusi, a proto má být používán v těhotenství pouze pokud benefity převáží rizika.

Kojení

Paracetamol se sice vylučuje do mateřského mléka, avšak v množstvích, která nejsou z klinického hlediska významná. Žádné nežádoucí účinky nebyly pozorovány u kojenců, dokonce ani při dlouhodobé léčbě paracetamolem s výjimkou jednoho případu výskytu makulopapulární vyrážky. Během krátkodobé léčby paracetamolem není nutno za předpokladu pečlivého sledování kojence přerušit kojení.

Na základě dostupných publikovaných údajů o fenylefrinu není kontraindikován během kojení. Fenylefrin snižuje tvorbu mléka u zvířat, proto jeho užívání není vhodné na počátku laktace, při kojení novorozenců a zejména nedonošenců.

Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné údaje o používání kombinovaného přípravku PARALEN GRIP horký nápoj pomeranč a zázvor během kojení, užívání se nedoporučuje. Je vhodnější volit jednosložkové přípravky, které jsou během kojení ověřeny jako bezpečné. Pokud je nutné, aby kojící žena přípravek užívala, měla by jej užívat vždy jen krátkodobě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U citlivých jedinců může způsobit závrať. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili vozidla a neobsluhovali stroje, pokud se u nich závrať vyskytne.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky paracetamolu a fenylefrinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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):

Paracetamol

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	poruchy krevního obrazu (celkový krevní obraz abnormální) včetně pancytopenie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie a agranulocytózy
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	anafylaktická reakce (vč. anafylaktického šoku), kožní alergické reakce včetně vyrážky a angioedém
Psychiatrické poruchy	vzácné	neklid
Poruchy nervového systému	vzácné	bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné	bronchospasmus (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	vzácné	nauzea
	není známo	pyroglutamová acidóza, u pacientů s rizikovými faktory pro depleci glutathionu
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	hepatotoxicita
	není známo	cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi vzácné	erytém, kopřivka, vyrážka, toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fixní lékový exantém (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	nefropatie

Fenylefrin

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	vzácné	nervozita
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy, závrať, nespavost
Poruchy oka	není známo	bolest oka, bodání v očích, rozmazané vidění, fotofobie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, mydriáza
Srdeční poruchy	velmi vzácné	palpitace
Cévní poruchy	velmi vzácné	zvýšení krevního tlaku*
Gastrointestinální poruchy	velmi vzácné	nauzea, zvracení, průjem

*U intravenózního podání fenylefrinu může hypertenze vyvolat reflexní bradykardii.

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

Paracetamol

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

K poškození jater po požití 5 nebo více gramů paracetamolu může dojít u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou:

- dlouhodobá léčba enzymovými induktory (karbamazepin, glutethimid, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, primidon, třezalka tečkovaná),
- starší osoby, malé děti, pacienti s poruchou jater nebo chronickou podvýživou, pravidelná konzumace většího množství alkoholu,
- pokud je pravděpodobné, že jsou vyčerpány zásoby glutathionu (např. při poruše příjmu potravy, cystické fibróze, HIV infekci, hladovění, kachexii).

Symptomy

Do 24 hodin se může objevit nauzea, zvracení, anorexie, bledost, letargie, pocení a bolest břicha.

Předávkování paracetamolem může způsobit jaterní cytolýzu vedoucí k jaternímu selhání, gastrointestinálnímu krvácení, encefalopatii, diseminované intravaskulární koagulaci, kómatu až smrti. Komplikace selhání jater představují acidóza, edém mozku, krvácivé projevy, hypoglykemie, hypotenze, infekce a renální selhání. Za 12 až 48 hodin po akutním předávkování se zvyšují hladiny

jaaterních transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu spolu s protrombinem. To může také vést k pankreatitidě, akutnímu selhání ledvin a pancytopenii.

Léčba

Zásadní je okamžité zahájení léčby. K doplnění zásob glutathionu lze doporučit podávání N-acetylcysteinu (NAC). I přes absenci výrazných časných příznaků by pacienti měli být neprodleně převezeni do nemocnice pro okamžitou lékařskou pomoc. Příznaky mohou být omezeny na nevolnost nebo zvracení a nemusí odrazet závažnost předávkování nebo riziko poškození orgánů. Pokud k předávkování došlo do 1 hodiny, je třeba zvážit použití aktivního uhlí. Plazmatické koncentrace paracetamolu mají být měřeny po 4 hodinách po požití nebo později (dřívější koncentrace jsou nespolehlivé). Léčba N-acetylcysteinem může být použita prvních 10 hodin po požití paracetamolu, ale maximálního ochranného účinku je dosaženo, pokud byl podán do 8 hodin po požití. Účinnost antidota po překročení této doby prudce klesá, stále může poskytovat určitý stupeň ochrany, pokud je podáno do 48 hodin po požití; v tomto případě to trvá déle. Při podezření na intoxikaci paracetamolem, má být podán pacientovi N-acetylcystein intravenózně v souladu se stanovenými dávkovacími schémata. Pokud pacient nezvrací, může být v odlehklých oblastech mimo nemocnici vhodnou alternativou perorální podání methioninu.

Fenylefrin

Očekávanými příznaky předávkování fenylefrinem jsou příznaky nadměrné sympatomimetické stimulace.

Předávkování fenylefrinem může způsobit podrážděnost, nadměrnou stimulaci sympatického nervového systému s účinky, jako je úzkost, strach, neklid, bolest hlavy, křeče, nespavost, zmatenost, třes, anorexie, psychóza s halucinacemi (častější u dětí), může také vyvolat pocit na zvracení a zvracení.

Patří sem také účinky na kardiovaskulární systém, jako je hypertenze (následovaná selháním levé komory nebo plicním edémem, zvláště u dětí nebo krvácením do mozku), arytmie, tachykardie, palpitace, reflexní bradykardie, ischemie myokardu, infarkt myokardu, viscerální a periferní vazokonstrikce, snížený průtok krve do životně důležitých orgánů, případně se sníženou renální perfuzí a sníženým výdejem moči a metabolickou acidózou. Závažné vazokonstrikční účinky jsou pravděpodobnější u pacientů s hypovolemií a těžkou bradykardií.

Může rovněž vyvolat nauzeu a zvracení. Léčba má být symptomatická v souladu s klinickými projevy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Účinek přípravku PARALEN GRIP horký nápoj pomeranč a zázvor je dán kombinací analgetického a antipyretického působení paracetamolu a dekonjestivního účinku fenylefrinu.

Paracetamol je látka bez protizánětlivého účinku. Mechanismus účinku je pravděpodobně podobný kyselině acetylsalicylové a je závislý na inhibici syntézy prostaglandinů v centrálním nervovém systému. Tímto mechanismem je potlačena produkce prostaglandinů, které způsobují bolest a horečku.

Fenylefrin je sympatomimetikum, které působí dekongesti hyperemických sliznic bez výrazných ostatních efedrinových účinků (tachykardie, euforie). Je to selektivní agonista α 1-adrenergních receptorů, někteří autoři mu přisuzují také slabě agonizující účinky na jiné adrenergní receptory.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Absorpce

Paracetamol se rychle a téměř úplně absorbuje z trávicího traktu a po perorálním podání dosahuje během 0,5–2 hodin své maximální koncentrace v krevní plasmě. Absolutní biologická dostupnost je asi 80% a při normálních terapeutických dávkách (5–20 mg/kg) není závislá na dávce.

Distribuce

Není vázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem je asi 0,9 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Paracetamol je metabolizován v játrech a vylučován do moči hlavně jako glukuronidové a sulfátové konjugáty. Biologický poločas v plasmě je 1–4 hodiny po terapeutických dávkách. Při závažné jaterní insuficienci dochází k prodloužení plazmatického poločasu až na 5 hodin. Při insuficienci ledvin se poločas neprodlužuje, ale protože vážně vylučování ledvinami, je třeba dávku paracetamolu upravit. Při předávkování se objevuje saturace hlavního detoxikačního metabolitu N-acetyl-p-benzochinoniminu konjugací s glutathionem. To vede k jeho kumulaci a možnému poškození jater.

Fenylefrin

Fenylefrin je z trávicího traktu nepravidelně vstřebáván s významným presystémovým metabolismem (60 %). Maximální plazmatické koncentrace dosahuje mezi 1 až 2 hodinami. Hematoencefalickou bariérou proniká jen velmi malé množství podané dávky. Nebyl popsán žádný farmakologicky aktivní metabolit fenylefrinu. Biologický poločas eliminace fenylefrinu je 2–3 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje týkající se bezpečnosti kombinovaného přípravku nejsou k dispozici.

Paracetamol

Toxicita paracetamolu byla rozsáhle studována na mnoha zvířecích druzích.

a) Akutní toxicita

LD₅₀ per os je u potkana 3,7 g/kg, u myši 338 mg/kg.

b) Chronická toxicita

Ve studiích subchronické a chronické toxicity paracetamolu u laboratorních potkanů a myši bylo pozorováno poškození gastrointestinálního traktu, změny hodnot krevního obrazu nebo degenerace parenchymu jater a ledvin vedoucí až k nekróze. Tyto změny jsou dávány do souvislosti jak s mechanismem účinku, tak s metabolismem paracetamolu. Metabolity paracetamolu, kterým se toxické účinky přičítají, a související orgánové změny byly prokázány také u člověka. Proto by se paracetamol neměl užívat dlouhodobě a ve vyšších dávkách.

c) Mutagenní a karcinogenní potenciál

Výsledky genotoxických studií s paracetamolem jsou nejednoznačné. Účinek paracetamolu je značně závislý na použité koncentraci a také na době působení. Kancerogenní působení paracetamolu bylo pozorováno pouze po podání vysokých, hepatotoxických dávek. V normálních terapeutických dávkách není užívání paracetamolu spojeno s rizikem genotoxicity a kancerogenity.

d) Reprodukční toxicita

Studie na laboratorních zvířatech neposkytly důkaz o embryotoxicitě nebo fetotoxicitě paracetamolu. Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

Fenylefrin

Akutní toxicita fenylefrinu (LD₅₀) činí p. o. 120 mg/kg tělesné hmotnosti u myší, ale 350 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů. Specifické projevy toxicity nebyly u zvířat pozorovány po podání fenylefrinu.

Studie genotoxicity s fenylefrinem vedly k nejednoznačným výsledkům. Karcinogenní potenciál nebyl u hlodavců po podání fenylefrinu pozorován.

Údaje o reprodukční toxicitě a fetotoxicitě po podání fenylefrinu zvířatům nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

povidon 25
kyselina vinná
dihydrát natrium-citrátu
kyselina citronová
kyselina askorbová obalená ethylcelulosou
draselná sůl acesulfamu
pomarančové aroma v prášku
zázvorové aroma v prášku
barvicí směs MicroCap P-21-WSS-P-125 červená
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti pro roztok rekonstituovaný v horké vodě je 30 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkový zatavený vrstvený sáček (papír / Al / LDPE) s potiskem, krabička.

Velikost balení: 6 nebo 12 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/199/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 4. 2015

Datum prodloužení registrace: 16.2.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2023