

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PARALEN EXTRA proti bolesti 500 mg/ 65 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje paracetamol 500 mg a coffeinum 65 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Téměř bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "PARALEN EXTRA".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PARALEN EXTRA proti bolesti je analgetikum a antipyretikum, které působí proti mírné až středně silné bolesti. Tablety jsou doporučeny k léčbě stavů jako jsou bolesti hlavy včetně migrény, bolest zubů, neuralgie různého původu, menstruační bolest, revmatická bolest, bolest zad, bolest svalů a kloubů a bolest v krku při chřipce a nachlazení. Také snižuje horečku.

Přípravek je určen pro dospělé a dospívající od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající starší 15 let

1–2 tablety podle potřeby až 4× denně s časovým odstupem nejméně 4 hodiny mezi dávkami. Jednotlivá dávka 1 tableta je určena pro osoby s tělesnou hmotností nižší než 60 kg, zatímco jednotlivá dávka 2 tablety je určena pouze pro osoby s tělesnou hmotností 60 kg a vyšší. Maximální jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (2 tablety), maximální denní dávka je 4 g paracetamolu (8 tablet).

Starší pacienti

Stejně jako dospělí, nicméně může být nutné snížení dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná: při glomerulární filtraci 50–10 ml/min lze podávat 500 mg každých 6 hodin, při hodnotě nižší než 10 ml/min každých 8 hodin.

Porucha funkce 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.

U pacientů s poruchou funkce jater a u těch, kteří dlouhodobě užívají vysoké dávky paracetamolu, se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkčních testů. U pacientů s onemocněním jater je vyšší nebezpečí předávkování.

Použití tohoto léčivého přípravku je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace (12–15 let)

Jedna tableta třikrát denně v časovém odstupu nejméně 6 hodin mezi dávkami.

Bezpečnost a účinnost přípravku PARALEN EXTRA proti bolesti nebyla u dětí mladších 12 let stanovena.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají polykat celé a zapít sklenicí vody.

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 anémie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Paracetamol

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

Opatrnost se doporučuje u pacientů:

- s hemolytickou anémií,
- s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy,
- s mírnou až středně těžkou hepatocelulární insuficiencí a Gilbertovým syndromem. U pacientů s poruchou funkce jater a u těch, kteří dlouhodobě užívají vysoké dávky paracetamolu, se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkčních testů. U pacientů s onemocněním jater je vyšší nebezpečí předávkování (viz bod 4.2),
- chronicky užívajících alkohol včetně nedávného ukončení příjmu alkoholu. Na základě postmarketingových 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. Poškození jater může nastat při nižších dávkách, pokud dojde k souběžnému působení alkoholu, jaterních induktorů nebo jiných látek toxických pro játra (viz bod 4.5). Dlouhodobou konzumací alkoholu se riziko toxicity paracetamolu pro játra významně zvyšuje, přičemž největší nebezpečí existuje u chronických alkoholiků, kteří krátkodobě (12 hodin) abstínují. Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje,
- s nízkou zásobou glutathionu,
- s poruchou funkce ledvin. Při renální insuficienci je doporučeno prodloužit dávkovací interval (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.
- s hypersenzitivitou na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID).

Při současné léčbě perorálními antikoagulanty a vysokými dávkami paracetamolu je třeba měřit protrombinový čas.

- 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.

Závažné kožní nežádoucí účinky:

Při užívání paracetamolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pacienti musí být informováni o příznacích a symptomech a musí být pečlivě sledováni kvůli výskytu kožních reakcí. Pokud se objeví symptomy nebo příznaky SJS a TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), pacienti musí okamžitě přestat s léčbou a vyhledat lékařskou pomoc.

Kofein

Konzumace nadměrného množství kávy nebo čaje v průběhu léčby může vyvolat pocit napětí a podráždění.

Opatrnost se doporučuje u pacientů s arytmií (riziko tachykardie nebo zesílení extrasystol).

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

Paracetamol

Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem.

Současné podávání látek, které zpomalují vyprázdnění žaludečního obsahu, jako např. propanthelinium, může prodloužit absorpci paracetamolu a nástup jeho účinku.

Kolestyramin snižuje absorpci paracetamolu. Paracetamol má být podáván nejméně 1 hodinu před nebo 4–6 hodin po užití kolestyraminu.

Paracetamol může zvyšovat riziko krvácení u pacientů užívajících warfarin nebo ostatní antagonisty vitamínu K. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K mají být monitorováni kvůli odpovídající koagulaci a krvácivým komplikacím.

Hepatotoxické látky mohou zvýšit možnost kumulace a předávkování paracetamolem.

Paracetamol zvyšuje plazmatickou hladinu kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu.

Probenecid a salicylamid ovlivňují vylučování a koncentraci paracetamolu v plazmě.

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo léky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy, např. některá antiepileptika (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, topiramát), barbituráty, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, třezalku tečkovanou, rifampicin a alkohol. 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 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).

Při současném podávání paracetamolu s lamotriginem bylo zjištěno snížení účinnosti lamotriginu v důsledku zvýšení jeho jaterní clearance.

Současné podávání paracetamolu a isoniazidu může mít za následek zvýšené riziko hepatotoxicity.

Při souběžném podávání paracetamolu a zidovudinu byla patrná vyšší tendence k rozvoji neutropenie a poškození jater. Paracetamol by se měl tedy souběžně se zidovudinem podávat až po pečlivém posouzení poměru mezi přínosem dané léčby a jejím rizikem.

Kofein

Souběžné užívání klozapinu a kofeinu může vést k zvýšenému riziku toxicity klozapinu.

Kofein může snižovat clearance theofylinu. Aby se předešlo nežádoucím účinkům při současné léčbě theofylinem, má být spotřeba kofeinu kontrolována.

Inhibitory CYP1A2 (např. perorální antikoncepce, cimetidin, fluvoxamin, disulfiram, mexiletin, chinolony jako ciprofloxacin nebo enoxacin) mohou snížit metabolismus kofeinu v játrech a prodloužit eliminaci kofeinu a jeho metabolitu paraxanthinu. Klinický význam těchto interakcí není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Paracetamol

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na fetoneonatalní 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 v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnižší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnižší možnou frekvencí.

Kofein

Dlouhodobé užívání kofeinu ve vyšších množstvích může vyvolat potrat nebo předčasný porod.

Není vhodné podávat přípravek v prvním trimestru těhotenství. V druhém a třetím trimestru těhotenství musí podávání zvážit lékař.

Kojení

Paracetamol

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v množstvích, která nejsou klinicky signifikantní. Paracetamol ani jeho metabolity nebyly v moči kojence prokázány. Dokonce ani při dlouhodobém užívání paracetamolu nebyly hlášeny žádné nežádoucí reakce u kojenců, kromě jednoho případu makulopapulárního exantému.

Kofein

Kofein v mateřském mléce může mít potenciálně stimulační efekt na kojence.

Při krátkodobé léčbě a současném pečlivém sledování dítěte není nutno kojení přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PARALEN EXTRA proti bolesti nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků u paracetamolu v terapeutických dávkách je pouze vzácný.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky paracetamolu a kofeinu rozdělené do skupin na základě terminologie MedDRA podle frekvence jejich 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 může způsobit následující nežádoucí účinky:

Orgánové třídy dle klasifikace MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktický šok, angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Žloutenka
	Není známo	Cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Bronchospasmus
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Pyroglutamová acidóza, u pacientů s rizikovými faktory pro depleci glutathionu
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Alergické kožní reakce, vyrážka
	Velmi vzácné	Erytém, kopřivka Byly hlášeny případy závažných kožních reakcí jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, fixní lékový exantém (viz bod 4.4)

Kofein může způsobit následující nežádoucí účinky:

Orgánové třídy dle klasifikace MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	Časté	Nespavost v důsledku stimulace centrální nervové soustavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nevolnost vyvolaná podrážděním gastrointestinálního traktu

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

Příznaky

Předávkování již relativně nízkými dávkami paracetamolu (8–15 g v závislosti na tělesné hmotnosti) může mít za následek závažné poškození jater a někdy akutní tubulární nekrózu. K příznakům předávkování paracetamolu patří během prvních 24 hodin bledost, nevolnost, zvracení, nechutenství a bolest břicha. Během 12–24 hodin po požití se mohou objevit příznaky poškození jater. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukózy. Předávkování paracetamolem může způsobit jaterní cytolyzu, která může postoupit v hepatocelulární insuficienci, gastrointestinální krvácení, encefalopatii, metabolickou acidózu, diseminovanou intravaskulární koagulaci, kóma a smrt. Bylo hlášeno akutní renální selhání s akutní tubulární nekrózou, ačkoli chybělo těžké poškození jater. Byly též zaznamenány srdeční arytmie, pankreatitida a pancytopenie. Excesivní množství toxického

metabolitu (obvykle adekvátně detoxikované glutathionem po požití normálních dávek paracetamolu) je ireversibilně vázáno na jaterní tkáň.

12 až 48 hodin po akutním předávkování se zvyšují hladiny jaterních transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu spolu s poklesem hladiny prothrombinu.

Prodloužení protrombinového času je jedním z indikátorů zhoršené funkce jater, a proto je vhodné jeho monitorování. K poškození jater více inklinují pacienti, kteří jsou léčeni induktory enzymů (karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo pacienti s abusem alkoholu.

Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest hlavy, třes, nervozitu a podrážděnost.

Léčba

Okamžitá léčba je nezbytná pro zvládnutí předávkování paracetamolem. I když chybí signifikantní časné příznaky, pacient by měl být ihned předán do nemocnice pod lékařský dohled. Doporučuje se stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu. Plazmatická koncentrace paracetamolu má být měřena 4 hodiny nebo později po požití (dřívější koncentrace jsou nespolehlivé). U každého nemocného, který požil dávku kolem 7,5 g nebo vyšší během posledních 4 hodin, by měla být provedena laváž žaludku. Po té je třeba podat methionin (2,5 g perorálně) nebo specifické antidotum N-acetylcystein intravenózně (8–15 hodin po otravě), které mají příznivý efekt až do 48 hodin po předávkování. Acetylcystein se většinou podává dospělým a dětem i. v. v 5% glukóze, počáteční dávka má být 150 mg/kg hmotnosti během 15 minut. Dále 50 mg/kg v infuzi 5% glukózy po dobu 4 hodin a dále pak 100 mg/kg do 16 resp. 20 hodin od počátku léčby. Acetylcystein lze podat i per os do 10 hodin od požití toxické dávky paracetamolu v dávce 70–140 mg/kg třikrát denně. Musí být dostupná opatření a postupy k zajištění základních životních funkcí. U velmi těžkých otrav je na místě hemodialýza či hemoperfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Paracetamol je analgetikum-antipyretikum bez protizánětlivého účinku.

Mechanismus účinku je pravděpodobně podobný působení kyseliny acetylsalicylové a je závislý na inhibici prostaglandinů v centrálním nervovém systému. Tato inhibice je však selektivní.

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

Kofein zvyšuje analgetický účinek paracetamolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol je rychle a téměř úplně vstřebáván z gastrointestinálního traktu. Koncentrace v plasmě dosahuje vrcholu za 15–60 minut po podání a poločas v plasmě je 1–4 hodiny po terapeutických dávkách. Při vážné jaterní insuficienci dochází k jeho prodloužení až na 5 hodin. Při insuficienci ledvin se poločas neprodlužuje, ale protože vážne vylučování ledvinami, je třeba dávku paracetamolu redukovat. Paracetamol je relativně rovnoměrně distribuován do většiny tělesných tekutin. Vazba na plazmatické bílkoviny kolísá; 20–30 % může být vázáno v koncentracích zachycených při akutní intoxikaci. Exkrece je prakticky výlučně renální ve formě konjugovaných metabolitů. Asi 5 % paracetamolu se vyloučí v nezměněné formě.

Paracetamol prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K dispozici nejsou žádné informace, které by umožňovaly spolehlivé posouzení, zda se mutagenní, karcinogenní, teratogenní a embryotoxický potenciál fixní kombinace liší od rizik souvisejících s jednotlivými složkami podávanými samostatně.

Akutní toxicita

Je známo, že u člověka může paracetamol v perorální dávce vyšší než 6 g vést k příznakům akutní intoxikace. Při plazmatických koncentracích bylo poškození jaterních buněk (hepatocytů) s fatálním koncem v jaterním komatu hlášeno u rozpětí od 200 do 300 µg/ml po 4 hodinách, 100–150 µg/ml po 8 hodinách, 50–80 µg/ml po 12 hodinách a 30–45 µg/ml po 15 hodinách. Toxicita paracetamolu pro játra je přímo úměrná plazmatickým koncentracím. Léky indukující jaterní enzymy a alkohol mohou vyvolat postižení jater i u takových dávek paracetamolu, které jinak nejsou toxické.

Chronická toxicita

V pokusech u zvířat, kterými se ověřovala sub-chronická a chronická toxicita paracetamolu u laboratorních potkanů a myší, bylo zjišťováno poškození gastrointestinálního traktu, změny hodnot krevního obrazu nebo degenerace parenchymu jater a ledvin vedoucí až k nekróze. Tyto změny byly na jedné straně vyvolány mechanismem účinku paracetamolu a na druhé straně v důsledku jeho metabolismu. Metabolity, 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. Případy reverzibilní chronické hepatitidy byly popsány u dávek tak nízkých jako 3,9 a 2,9 g a při užívání po dobu jednoho roku.

Evidentní postižení jater se objevuje při dlouhodobém užívání vyšších perorálních dávek (asi 6 g paracetamolu) po dobu např. tří týdnů také u jater, které nebyly poškozeny před užitím této látky, např. u osob nekonzumujících alkohol.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Rozsáhlé studie neprokázaly žádné příznaky významnějšího genotoxického rizika paracetamolu podávaného v dávkách odpovídajících terapeutické, tzn. netoxické dávce.

Dlouhodobými studiemi u laboratorních potkanů a myší nebyla získána žádná zjištění, která by potvrdovala relevantní karcinogenní účinky nehepatotoxického dávkování paracetamolu.

Reprodukční toxicita

Pokusy u zvířat a dosavadní zkušenosti u člověka nesvědčí o takové aktivitě paracetamolu, která by poškozovala plod.

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

Jádro tablety:

předbobtnalý kukuřičný škrob
povidon 30
sodná sůl kroskarmelosy
kyselina stearová 95%
mikrokrytalická celulóza

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/5
makrogol 6000
oxid titaničitý
simetikonová emulze SE 4
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/bezbarvý, průhledný PVC), krabička.
Velikost balení 12 a 24 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

07/141/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 4. 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 8. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 12. 2023