

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PARALEN PLUS 325 mg/30 mg/15 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje paracetamol 325 mg, pseudoephedrini hydrochloridum 30 mg, dextromethorphanu hydrobromidum monohydricum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 76,756 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: světle zelené kulaté bikonvexní potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PARALEN PLUS je určen dospělým a dospívajícím od 15 let k symptomatické léčbě horečnatých virových infekcí, akutních i chronických onemocnění respiračního traktu provázených suchým, dráždivým či záchvatovitým kašlem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí a dospívající od 15 let*

Podávají se 1–2 tablety 3× denně po 4 až 6 hodinách. Minimální interval mezi dvěma dávkami jsou 4 hodiny. Maximální denní dávka je 6 tablet. Obvyklá délka léčby je 3–5 dní.

##### *Zvláštní populace*

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů je dávkování stejné jako u ostatních dospělých.

##### *Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin*

Při mírné až středně těžké poruše funkce jater nebo ledvin je nutno snížit dávku nebo prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami. Při mírné až středně těžké poruše funkce ledvin lze podat maximálně 1 tabletu s odstupem nejméně 6–8 hodin od předešlé dávky.

Léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.3).

##### *Pediatrická populace*

Vzhledem k obsahu léčivé látky není přípravek vhodný pro děti a dospívající do 15 let.

### Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se polykají v celku a zapíjejí se malým množstvím tekutiny.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžká hypertenze nebo nekontrolovaná hypertenze,
- závažné koronární onemocnění,
- epilepsie,
- závažná insuficience jater,
- závažné akutní nebo chronické onemocnění ledvin/selhání ledvin
- akutní hepatitida,
- u pacientů s rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem,
- léčba inhibitory MAO a období minimálně 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5),
- léčba sympatomimetiky nebo barbituráty nebo jinými vazokonstrikčními látkami (viz bod 4.5),
- první trimestr těhotenství (viz bod 4.6),
- u pacientů s rizikem retence moči související s uretroprostatickými poruchami.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pacienti musí být upozorněni, aby neužívali jiné léčivé přípravky proti chřipce a nachlazení nebo dekonjestanty, jiná sympatomimetika a jiné léky obsahující paracetamol.

Přípravek PARALEN PLUS má být používán se zvýšenou opatrností:

- u pacientů s onemocněním štítné žlázy,
- u pacientů s asthma bronchiale,
- u pacientů s hemolytickou anémií,
- u mužů s hypertrofií prostaty,
- při deficitu enzymu glukosa-6-fosfátdehydrogenázy,
- při kardiovaskulárních onemocněních,
- u pacientů s glaukomem,
- při peptickém vředu a pyloroduodenální obstrukci,
- u pacientů s hypertenzí,
- u pacientů s nízkou hladinou glutathionu,
- u pacientů s Gilbertovým syndromem,
- u pacientů s onemocněním diabetes mellitus.

Opatrnosti je třeba také u pacientů s jaterním nebo ledvinným poškozením.

Při renální insuficienci je doporučeno dávkovací interval prodloužit (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 postmarketingových zkušeností s používáním paracetamolu vyšlo najevo, že hepatotoxicita paracetamolu se může vyskytnout i při použití terapeutických dávek, zejména při použití dávky 4 g denně (maximální terapeutická dávka), 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 abstinují krátkodobě (12 h).

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.

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).

#### Serotoninový syndrom:

U dextromethorfanu při souběžném podávání serotonergních látek, jako jsou např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), léky, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)), a inhibitory CYP2D6, byly hlášeny serotonergní účinky, včetně rozvoje potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

Proto se dextromethorfan nesmí používat s IMAO (viz bod 4.3) a má být používán s opatrností u pacientů užívajících jiné serotonergní léky.

Pokud existuje podezření na serotoninový syndrom, je třeba léčbu přípravkem Paralen plus ukončit (viz bod 4.5).

U pacientů s psychiatrickými poruchami v osobní, či rodinné anamnéze, nebo léčených psychofarmaky se doporučuje konzultovat užívání přípravku s lékařem, ještě před jeho nasazením (viz bod 4.8).

#### Závažné kožní nežádoucí účinky:

##### *Paracetamol*

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 nebo AGEP (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), pacienti musí okamžitě přestat užívat přípravek a vyhledat lékařskou pomoc.

##### *Pseudoefedrin*

V souvislosti s přípravky, které obsahují pseudoefedrin, se mohou vyskytnout závažné kožní reakce jako akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Tato akutní pustulózní vyrážka se může objevit během prvních dvou dnů léčby spolu s horečkou a tvorbou četných malých, převážně nefolikulárních pustul na povrchu rozsáhlého edematózního erytému, s predilekcí lokalizací na kožních záhybech, na trupu a horních končetinách. Pacienty je nutno bedlivě sledovat. Budou-li zpozorovány známky a příznaky typu pyrexie, erytému nebo četných malých pustul, je nutno podávání Paralenu plus přerušit a v případě potřeby podniknout vhodná opatření.

Starší pacienti mohou být citlivější k účinkům na centrální nervový systém (CNS).

Některé z degradačních a transformačních produktů metabolismu pseudoefedrinu jsou na seznamu dopingových látek, proto je třeba vyvarovat se použití Paralenu plus u aktivních sportovců.

Byly hlášeny případy zneužívání dextromethorfanu a závislosti. Zvláštní opatrnost se doporučuje zejména u dospívajících a mladých dospělých, jakož i u pacientů s anamnézou zneužívání léků nebo psychoaktivních látek.

Dextromethorfan se metabolizuje cestou jaterního cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Aktivita tohoto enzymu je geneticky podmíněná. Přibližně 10 % obecné populace jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6. U pomalých metabolizátorů a pacientů souběžně užívajících inhibitory CYP2D6 se může objevit výraznější a/nebo prodloužený účinek dextromethorfanu. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP2D6 je proto nutné postupovat opatrně (viz také bod 4.5).

#### Ischemická kolitida

V souvislosti s užíváním pseudoefedrinu byly hlášeny případy ischemické kolitidy. Pokud se objeví náhlá bolest břicha, rektální krvácení nebo jiné příznaky ischemické kolitidy, pacient má léčbu přípravkem ukončit a vyhledat lékaře.

#### Ischemická optická neuropatie

Byly hlášeny případy ischemické optické neuropatie v souvislosti s pseudoefedrinem. Pseudoefedrin se má vysadit, pokud dojde k náhlé ztrátě zraku nebo snížené zrakové ostrosti jako například skotomu.

Léčba má být přerušena, pokud se u pacientů rozvine (viz body 4.8 a 4.9):

- hypertenze
- tachykardie, palpitace, srdeční arytmie
- nauzea
- jakékoli neurologické příznaky, jako je nástup nebo zhoršení bolesti hlavy

Neurologické poruchy a psychiatrické symptomy, jako jsou křeče, halucinace, abnormální chování, agitovanost, nespavost a nepravidelný srdeční rytmus, byly hlášeny po systémovém podávání vazokonstriktorů, častěji u dětí a zvláště při horečce nebo při předávkování (viz body 4.8 a 4.9).

#### Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) a syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS)

V souvislosti s užíváním přípravků obsahujících pseudoefedrin byly hlášeny případy PRES a RCVS (viz bod 4.8). Riziko je zvýšeno u pacientů s těžkou nebo nekontrolovanou hypertenzí nebo u pacientů se závažným akutním nebo chronickým onemocněním ledvin/selháním ledvin (viz bod 4.3).

Pokud se objeví následující příznaky: náhlá silná bolest hlavy nebo prudce nastupující (blesková) bolest hlavy (*thunderclap headache*), nauzea, zvracení, zmatenost, epileptické záchvaty a/nebo poruchy vidění, je třeba pseudoefedrin vysadit a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Většina hlášených případů PRES a RCVS se upravila po vysazení přípravku a vhodné léčbě.

#### Pomocné látky:

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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**

Současné užívání pseudoefedrinu se sympatomimetiky nebo vazokonstrikčními látkami může mít aditivní kardiovaskulární účinky (viz body 4.3 a 4.4).

Současné podávání methylfenidátu nebo antimigrenik, zejména vazokonstriktorů obsahujících námelové alkaloidy není vhodné kvůli  $\alpha$ -sympatomimetické aktivitě pseudoefedrinu.

Současné užívání pseudoefedrinu s antihypertenzivy, které interferují s aktivitou sympatiku, může snížit dekongestivní účinek pseudoefedrinu.

Současné užívání s barbituráty je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Antidepresiva*

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s inhibitory MAO (či do 14 dnů po jejich vysazení) může vést k projevům toxicity (zahrnujícím závrať, nauzeu, třes, svalové spazmy, hypotenzi či hypertenzi, hyperpyrexii a koma, které mohou vyústit v srdeční zástavu a smrt), proto je jejich současné podání kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s tricyklickými antidepresivy může vyvolat hypertenzi, arytmii a tachykardii, případně zvýraznit projevy anticholinergní aktivity (tj. nebezpečí vzniku ileu, retence moči, glaukomu). Pokud je třeba tuto kombinaci léčiv použít, doporučuje se snížit dávkování antidepresiv a pozorně sledovat klinický stav pacienta.

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s fluoxetinem může vést ke zvýraznění nežádoucích účinků dextromethorfanu (závrať, hyperreaktivity), případně k projevům toxicity (nauzea, zvracení, rozostřené vidění, zrakové a sluchové halucinace). V takovém případě je třeba snížit dávkování přípravku PARALEN PLUS.

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s paroxetinem může zvýšit riziko tzv. „serotoninového syndromu“ (tj. hypertenze, třes, myoklonus, hyperreflexie, zmatenost, neklid, zvýšené pocení, změny nálady) a může vést ke snížení dávkování, případně vysazení jednoho či obou léčiv.

#### *Léky s tlumivým účinkem na CNS, alkohol*

Současné užití přípravku PARALEN PLUS a léků s tlumivým účinkem na CNS (hypnotiky, anxiolytiky, analgetiky, neuroleptiky apod.) či s alkoholem může zvýraznit projevy útlumu CNS. Alkohol může zvýšit hepatotoxicitu paracetamolu.

#### *Antiarytmika*

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s antiarytmiky obsahujícími digoxin, chinidin nebo amiodaron může vyvolat zvýšený výskyt nežádoucích účinků, které mohou vést k nutnosti snížit dávkování přípravku PARALEN PLUS.

#### *Antihypertenziva*

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s některými antihypertenzivy (guanetidinem, betanidinem nebo metyldopou) může vyvolat hypertenzní stav a srdeční arytmie. Je třeba pozorně sledovat stav pacienta a monitorovat krevní tlak; v případě výskytu této reakce je nutno léčbu přípravkem PARALEN PLUS ukončit.

#### *Betablokátory*

Současné užívání přípravku PARALEN PLUS s betablokátory může snížit jejich antihypertenzní účinek.

#### *Zidovudin*

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.

#### *Lamotrigin*

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

#### *Nesteroidní antiflogistika, kyselina acetylsalicylová*

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

#### *Perorální antikoagulancia*

Dlouhodobé pravidelné denní užívání paracetamolu může zvyšovat antikoagulační účinky warfarinu a ostatních kumarinů, a tím i zvyšovat riziko krvácení. Uvedené interakce nejsou klinicky signifikantní, pokud je přípravek užíván podle doporučeného dávkování a délky léčby.

#### *Induktory jaterních enzymů*

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 a karbamazepin) a rifampicin, se může zvyšovat pravděpodobnost toxických účinků paracetamolu prostřednictvím vzniku toxického N-acetyl-p-benzochinoniminu.

#### *Kolestyramin, metoklopramid, domperidon*

Působení kolestyraminu může vést ke zpomalení absorpce paracetamolu, zatímco metoklopramid a domperidon mohou absorpci paracetamolu urychlovat.

#### *Isoniazid*

Existují případy, ve kterých kombinace paracetamolu a isoniazidu vedla k rozvoji hepatotoxicity, proto je doporučována zvýšená pozornost při současné užívání.

#### *Inhibitory CYP2D6*

Dextromethorfan se metabolizuje CYP2D6 a vykazuje výrazný first-pass metabolismus. Souběžné užívání silných inhibitorů enzymu CYP2D6 může zvýšit koncentraci dextromethorfanu v těle na několiknásobek normálních hodnot. To zvyšuje u pacientů riziko toxických účinků dextromethorfanu (agitovanost, zmatenost, tremor, insomnie, průjem a respirační deprese) a vzniku serotoninového syndromu. Mezi silné inhibitory enzymu CYP2D6 patří fluoxetin, paroxetin, chinidin a terbinafin. Při souběžném užívání s chinidinem se plazmatické koncentrace dextromethorfanu zvýšily až 20krát, což zvyšuje nežádoucí účinky přípravku na CNS. Amiodaron, flekainid a propafenon, sertralin, bupropion, methadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin a thioridazin mají také podobné účinky na metabolismus dextromethorfanu. Je-li nutné souběžné užívání inhibitorů CYP2D6 a dextromethorfanu, je potřeba pacienta monitorovat a v případě nutnosti snížit dávku dextromethorfanu.

#### *Expektorancia*

Přípravek by neměl být kombinován s expektorancii.

#### *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).

#### *Probenecid*

Probenecid ovlivňuje vylučování a plazmatickou koncentraci paracetamolu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

PARALEN PLUS je kontraindikován v prvním trimestru těhotenství. Přípravek může být užíván v druhém a třetím trimestru těhotenství jen v případě, pokud potenciální přínos převáží nad potenciálním rizikem pro plod.

### *Paracetamol*

Paracetamol prostupuje placentární bariérou. Velká množství dat u těhotných žen neukazují 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.

### *Pseudoefedrin*

Pseudoefedrin nesmí být podáván v prvním trimestru těhotenství. Malé množství pseudoefedrinu se vylučuje do mateřského mléka, ovšem jeho účinky na kojení nejsou známy.

### *Dextromethorfan*

O podávání dextromethorfanu během těhotenství a kojení nejsou dostupné žádné údaje.

### Kojení

Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné údaje o používání kombinovaného přípravku PARALEN PLUS během kojení, jeho užívání se nedoporučuje.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může snížit schopnost reagovat u osob vykonávajících činnost vyžadující pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování (např. řízení motorových vozidel, ovládání strojů, práce ve výškách apod.).

## 4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky 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):

| MedDRA třídy orgánových systémů     | Frekvence    | Nežádoucí účinek                                                                                  |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | velmi vzácné | agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, trombocytopenie                            |
| Psychiatrické poruchy               | časté        | nespavost, úzkost, napětí, neklid, zmatenost                                                      |
|                                     | méně časté   | zhoršení řeči*                                                                                    |
|                                     | není známo   | halucinace, nervozita, agitovanost, psychomotorická hyperaktivita, podrážděnost, zvýšení energie  |
| Poruchy imunitního systému          | není známo   | anafylaktický šok, angioedém                                                                      |
| Poruchy nervového systému           | velmi časté  | ospalost, pocit na omdlení                                                                        |
|                                     | časté        | bolesti hlavy                                                                                     |
|                                     | není známo   | dystonie, zejména u dětí, nystagmus*, cévní mozková příhoda, ospalost, třes, syndrom reverzibilní |

|                                            |              |                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |              | encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) (viz bod 4.4), syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS) (viz bod 4.4)                                           |
| Poruchy oka                                | není známo   | ischemická optická neuropatie                                                                                                                                    |
| Srdeční poruchy                            | velmi vzácné | arytmie                                                                                                                                                          |
|                                            | není známo   | tachykardie, palpitace                                                                                                                                           |
| Cévní poruchy                              | velmi vzácné | hypertenze                                                                                                                                                       |
|                                            | není známo   | dušnost                                                                                                                                                          |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | velmi vzácné | bronchospasmus                                                                                                                                                   |
| Gastrointestinální poruchy                 | není známo   | ischemická kolitida, sucho v ústech, snížená chuť k jídlu, pyroglutamová acidóza, u pacientů s rizikovými faktory pro depleci glutathionu                        |
| Poruchy jater a žlučových cest             | velmi vzácné | žloutenka                                                                                                                                                        |
|                                            | není známo   | cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater                                                                                                 |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               | vzácné       | alergická kožní reakce jako je vyrážka se svěděním, kopřivka                                                                                                     |
|                                            | velmi vzácné | toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fixní lékový exantém (viz bod 4.4) |
|                                            | není známo   | hyperhidróza                                                                                                                                                     |
| Poruchy ledvin a močových cest             | není známo   | retence moči, dysurie                                                                                                                                            |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  | časté        | únava, malátnost                                                                                                                                                 |
|                                            | není známo   | žízeň, únava, astenie, bolest na hrudi                                                                                                                           |

\* při vyšších dávkách dextromethorfanu byly pozorovány bolesti hlavy, nystagmus a zhoršená výslovnost.

Podrobné nežádoucí účinky vyplývající z interakcí s jinými léčivými přípravky jsou popsány v bodě 4.5.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování přípravkem PARALEN PLUS okamžitě proveďte všechna vhodná opatření.

*Paracetamol*

Starší osoby, pacienti s poruchami jater, chronickou konzumací alkoholu nebo chronickou podvýživou, stejně jako pacienti souběžně léčení léky indukujícími enzymy, jsou vystaveni zvýšenému riziku intoxikace, včetně fatálních následků.

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 je:

- dlouhodobá léčba induktory enzymů (karbamazepin, glutethimid, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, primidon, třezalka tečkovaná,
- 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 a pocení. Bolest v břiše může být prvním příznakem jaterního poškození a vzniká během prvních 24 hodin. Může vzniknout jaterní cytolýza, která může vést k hepatocelulárnímu selhání, metabolická acidóza, gastrointestinálnímu krvácení, encefalopatii, kómatu až smrti. Komplikaci při selhání jater představují metabolická acidóza, edém mozku, krvácivé projevy, hypoglykémie, hypotenze, infekce a renální selhání. Za 12 až 48 hodin po akutním předávkování se zvyšují hladiny jaterních transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu spolu s poklesem hladiny protrombinu. Prodloužení protrombinového času je indikátorem zhoršení funkce jater, a proto se doporučuje jeho monitorování. Pacienti, kteří užívají induktory enzymů (mj. karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo mají abúzus alkoholu v anamnéze, jsou více náchylní k poškození jater. K akutnímu renálnímu selhání může dojít i bez přítomnosti závažného poškození jater. Jinými projevy intoxikace jsou poškození myokardu, pankreatitida a pancytopenie.

### Léčba

Je nutná hospitalizace. Vyvolání zvracení, výplach žaludku, zvl. byl-li paracetamol požit před méně než 4 hodinami, poté je nutné podat methionin (2,5 g p. o.), dále jsou vhodná podpůrná opatření. Podání aktivního uhlí z důvodů snížení gastrointestinální absorpce je sporné. Doporučuje se monitorování plazmatické koncentrace paracetamolu. Specifické antidotum acetylcystein je nutno podat do 8–15 hodin po otravě. Ačkoli je acetylcystein nejúčinnější, je-li léčba zahájena během této doby, tj. nejlépe do 8 hodin, stále může nabídnout určitý stupeň ochrany, i když je podán až 48 hodin po požití. Acetylcystein se většinou podává dospělým a dětem i. v. v 5% glukóze v počáteční dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti během 15 minut. Potom 50 mg/kg v infuzi 5% glukózy po dobu 4 hodin a dále 100 mg/kg do 16. resp. 20. hodiny od zahájení terapie. Acetylcystein lze podat i p. o. do 10 hodin od požití toxické dávky paracetamolu v dávce 70–140 mg/kg 3krát denně. U velmi těžkých otrav je možná hemodialýza či hemoperfuze.

Další opatření závisí na závažnosti, povaze a průběhu klinických příznaků intoxikace paracetamolem a má se řídit standardními protokoly intenzivní péče.

### *Pseudoefedrin*

#### Symptomy

Očekávané farmakologické účinky v případech předávkování by byly způsobeny sympatomimetickými vlastnostmi pseudoefedrinu ovlivňujícími nervový, psychiatrický a srdeční systém.

Předávkování pseudoefedrinem může vyvolat krátkodobou úzkost, tachykardii, hypertenzi a retenci moče.

### Léčba

Symptomatická a podpůrná, ošetření zahrnuje standardní postup (výplach žaludku, zajištění vitálních funkcí).

Vylučování pseudoefedrinu se zvyšuje snížením pH moči.

### *Dextromethorfan*

### Symptomy

Předávkování dextromethorfanem může být spojeno s nauzeou, zvracením, dystonií, agitovaností, zmateností, somnolencí, stuporem, nystagmem, kardiotoxicitou (tachykardie, abnormální EKG včetně prodloužení intervalu QTc), ataxií, toxickou psychózou s vizuálními halucinacemi, nadměrnou dráždivostí.

V případě masivního předávkování lze pozorovat následující symptomy: kóma, respirační depresi, křeče.

Byly hlášeny případy fatálních následků při kombinovaném předávkování dextromethorfanem a jinými léky (kombinovaná otrava).

### Léčba

- Asymptomatickým pacientům, kteří užili nadměrné dávky během předcházející hodiny, lze podávat aktivní uhlí.

- U pacientů, kteří užili dextromethorfan a jsou v sedaci či kómatu, lze zvážit podání naloxonu v dávkách obvyklých pro léčbu předávkování opioidy. Lze použít benzodiazepiny u křečí a benzodiazepiny a externí chlazení u hypertermie ze serotoninového syndromu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika a antipyretika, anilidy, paracetamol, kombinace kromě psycholeptik, ATC kód: N02BE51

Přípravek PARALEN PLUS je kombinace analgetika a antipyretika paracetamolu, antitusika dextromethorfanu a sympatomimetika pseudoefedrinu.

Paracetamol je analgetikum-antipyretikum bez antiflogistické aktivity a s dobrou gastrointestinální snášenlivostí. Neovlivňuje glykémii a je tedy vhodný i u diabetiků. Protože neovlivňuje výrazně krevní srážlivost ani u pacientů užívajících perorální antikoagulancia, lze jej rovněž použít u hemofiliků. Nemá vliv na hladinu kyseliny močové a její vylučování do moči. Lze jej použít všude tam, kde jsou kontraindikovány salicyláty.

Analgetický účinek paracetamolu po jednorázové terapeutické dávce 0,5–1 g trvá 3–6 hodin, antipyretický 3–4 hodiny. Intenzita obou účinků odpovídá kyselině acetylsalicylové ve shodných dávkách.

Dextromethorfan je antitusikum, které působí selektivně na centrum kašle v prodloužené míše. Antitusický účinek je srovnatelný s kodeinem, avšak nevykazuje účinky analgetické, narkotické a není návykový. V terapeutických dávkách nepůsobí útlum dýchání. Nástup účinku je rychlý a přetrvává 4–6 hodin.

Pseudoefedrin působí dekonesci nosní a bronchiální sliznice.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

**Paracetamol** se rychle a téměř úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu. Rychle se distribuuje do všech tkání a tělesných tekutin. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo za 10–60 minut po p. o. podání. Prochází hematoencefalickou i placentární bariérou, do slin a do mateřského mléka. Intenzivně se biotransformuje, vedle konjugčních reakcí dochází k oxidativním pochodům, přičemž vznikají toxické metabolity. Při podání terapeutických dávek dochází k rychlé biotransformaci těchto hepatotoxických intermediálních metabolitů za spolupůsobení glutathionu a za vzniku merkapturových kyselin, které se vylučují močí převážně ve formě konjugátů, méně než 5 % paracetamolu se vyloučí v nezměněné formě. Biologický poločas se pohybuje mezi 1–3 hodinami, u závažné jaterní insuficience dochází k jeho prodloužení až na 5 hodin. U insuficience ledvin nedochází k jeho prodloužení, ale protože se převážně vylučuje ledvinami, je nutno dávku paracetamolu redukovat. Paracetamol prostupuje placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

**Dextromethorfan** se po požití rychle a téměř úplně vstřebává. Po perorálním podání podstupuje dextromethorfan rychlý a rozsáhlý first-pass metabolismus v játrech. Hlavní aktivní metabolit je prokazatelný v krvi za 15 min. po požití, maximální koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny. Vazbu na plazmatické bílkoviny nelze prokázat. Vylučování probíhá z 85 % ledvinami, eliminační poločas je 6,5 hodiny.

Hlavním určujícím faktorem farmakokinetiky dextromethorfanu u lidských dobrovolníků je geneticky řízená O-demetylase (CYP2D6). Zdá se, že existují odlišné fenotypy tohoto oxidačního procesu, které mají u různých osob za následek vysoce proměnlivou farmakokinetiku. Nemetabolizovaný dextromethorfan a tři demetylované morfinanové metabolity dextrorfan (také známý jako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan byly identifikovány jako konjugáty v moči.

Hlavní metabolit je dextrorfan, který také působí jako antitusikum. U některých osob metabolismus postupuje pomaleji a v krvi a moči převládá nezměněný dextromethorfan.

**Pseudoefedrin** je úplně absorbován ze zažívacího traktu, téměř vůbec není metabolizován. Vylučuje se ledvinami ze 70–90 % v nezměněné formě. Eliminační poločas závisí na pH moči: při kyselém je 5–8 hodin, při alkalickém se prodlužuje na 9–15 hodin.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

*Akutní toxicita paracetamolu:*

perorální podání u myši 338 mg/kg

intraperitoneální u myši LD<sub>50</sub> 500 mg/kg

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

*Akutní toxicita dextromethorfanu:*

perorální podání u potkana LD<sub>50</sub> 350 mg/kg

perorální podání u myši LD<sub>50</sub> 165 mg/kg

subkutánní podání u potkana LD<sub>50</sub> 423 mg/kg

*Akutní toxicita pseudoefedrinu:*

perorální podání u myši LD<sub>50</sub> 371 mg/kg

intraperitoneální podání u myši LD<sub>50</sub> 202 mg/kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy  
mikrokrytalická celulóza  
povidon K30  
předbobtnalý kukuřičný škrob  
sodná sůl kroskarmelosy  
kyselina stearová 50%

Potahová vrstva:  
hypromelosa  
makrogol 6000  
mastek  
oxid titaničitý (E 171)  
simetikonová emulze SE 4  
zelená laková E 104/132

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: bezbarvý PVC/Al blistr, krabička.  
Obsah balení: 12 a 24 potahovaných 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 / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

07/569/00-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 11. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 12. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 7. 2024