Příloha č. 2 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls39419/2012

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**PARALEN EXTRA PROTI BOLESTI**
potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje paracetamolum 500 mg a coffeinum 65 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
Popis: téměř bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "PARALEN EXTRA".

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Paralen Extra proti bolesti je analgetikum a antipyretikum, které působí rychle proti silné a středně silné bolesti. Tablety jsou doporučeny pro léčbu většiny bolestivých a horečnatých stavů jako jsou bolesti hlavy včetně migrény, bolesti zubů, neuralgie různého původu, bolesti v krku, menstruační bolesti, revmatické bolesti, bolesti zad, bolesti svalů a kloubů při chřipce a nachlazení. Současně snižuje horečku.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen pro perorální podání.

Dospělí (včetně starých osob) a mladiství
1-2 tablety podle potřeby až 4x denně s časovým odstupem nejméně 4 hodiny. Jedna dávka 1 tablety je vhodná pro jednotlivce s hmotností méně než 60 kg, zatímco jedna dávka 2 tablet je vhodná pouze pro jednotlivce o hmotnosti 60 kg a více. Nejvyšší jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (2 tablety), maximální denní dávka je 4 g paracetamolu (8 tablet). Při dlouhodobé terapii (déle než 10 dnů) by dávka za 24 hodin neměla překročit 2,5 g paracetamolu.

Děti 12-15 let
1 tableta až 3x denně v časovém odstupu nejméně 6 hodin.
Přípravek není vhodný pro děti do 12 let.

Pacienti s renální insuficiencí
Úprava dávky 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.

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován:
• při známé přecitlivělosti na paracetamol, kofein nebo další složky přípravku,
• při těžké renální a hepatální insuficienci, akutní hepatitidě,
• při současném podávání léků poškozujících funkci jater,
• při deficitu enzymu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy,

• při hemolytické anémii,
• při alkoholizmu.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při podávání paracetamolu nemocným se změnami jaterních funkcí a u pacientů, kteří užívají dlouhodobě vyšší dávky paracetamolu se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů.

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

Po dobu léčby se nesmí pít alkoholické nápoje.

Pacienty je třeba upozornit, aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol.

Pití nadměrného množství kávy nebo čaje spolu s užíváním tablet může způsobit pocit napětí a podrážděnosti.

Paracetamol ve vysokých dávkách (nad 6 g denně) je hepatotoxický. Postižení jater se však může projevit i u dávek mnohem nižších, 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) abstinují.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoclopramidem nebo domperidonem, snížena cholestyraminem.

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

Antikoagulační efekt warfarinu nebo jiných kumarinových přípravků může být zvýšen spolu se zvýšeným rizikem krvácení kvůli pravidelnému dennímu užívání paracetamolu. Občasné používání nemá signifikantní efekt.

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.

Při souběžném užívání s léky indukujícími jaterní enzymy, např. některými hypnotiky a antiepileptiky (kromě jiných glutetimidem, fenobarbitalem, fenytoinem, karbamazepinem), a s rifampicinem mohou jaterní poruchy vyvolávat i takové dávky paracetamolu, které jsou jinak bezpečné. Totéž platí pro abusus alkoholu.

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 hepatoxicity.

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

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Epidemiologické studie prováděné během těhotenství neprokázaly škodlivé účinky paracetamolu a kofeinu užívaného v doporučených dávkách. Není vhodné podávat přípravek v prvním trimestru těhotenství. V druhém a třetím trimestru těhotenství musí podávání zvážit lékař.

Kojení
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 nebyby hlášeny žádné nežádoucí reakce u kojenců, kromě jednoho případu makulopapulárního exantému.
Při krátkodobé léčbě a současném pečlivém sledování kojence není nutno kojení přerušit.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl zaznamenán 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 rozdělené do skupin na základě terminologie MedDRA podle frekvence jejich výskytu: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1,000 až <1/100); vzácné (≥1/10,000 až < 1/1,000); velmi vzácné (<1/10,000):

| **Orgánové třídy dle klasifikace MedDRA** | **Frekvence** | **Nežádoucí účinek** |
|---|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi vzácné | Agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, neutropénie, pancytopénie, trombocytopénie |
| Poruchy jater a žlučových cest | Velmi vzácné | Žloutenka |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Velmi vzácné | Bronchospasmus |
| Poruchy kůže a podkoží | Vzácné | Alergické kožní reakce, vyrážka |

Kofein může způsobit následující nežádoucí reakce (rozdělené do skupin podle klasifikace MedDRA):

| **Orgánové třídy dle klasifikace MedDRA** | **Frekvence** | **Nežádoucí účinek** |
|---|---|---|
| Psychiatrické poruchy | Časté | Neklid, nespavost v důsledku stimulace centrální nervové soustavy |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Nevolnost vyvolaná podrážděním gastrointestinálního traktu |

## 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 v břiše. Během 12-24 hodin po požití se mohou objevit příznaky poškození jater. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukózy a metabolická acidóza. U těžké otravy může jaterní selhání progredovat v encefalopatii, kóma a smrt. Bylo hlášeno akutní renální selhání s akutní tubulární nekrózou, ačkoli chybělo těžké poškození jater. Byly též zaznamenány srdeční arytmie a pankreatitida. Poškození jater u dospělých osob může vzniknout po požití dávky 10 g paracetamolu nebo dávce vyšší. Excesivní množství toxického metabolitu (obvykle adekvátně detoxikované glutathionem po požití normálních dávek paracetamolu) je ireversibilně vázáno na jaterní tkáň.
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 abuzem alkoholu.

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. 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 3x denně. Musí být dostupná opatření a postupy k zajištění základních životních funkcí. U velmi těžkých otrav je na místě hemodialýza či hemoperfuze.
Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest hlavy, třes, nervozitu a podrážděnost.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: N02BE51
Paracetamol je analgetikum - antipyretikum bez protizánětlivého účinku a s dobrou gastrointestinální snášenlivostí. Je vhodné u dospělých pacientů i v pediatrii.
Mechanismus účinku je pravděpodobně podobný působení kyseliny acetylsalicylové a je závislý na inhibici prostaglandinů v centrálním nervovém systému. Tato inhibice je však selektivní.
Neovlivňuje glykémii, je vhodný u diabetiků. Neovlivňuje krevní srážlivost, nemá vliv na hladinu kyseliny močové a její vylučování do moči. Paracetamol lze podat ve všech případech, kde jsou kontraindikovány salicyláty.
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 tím, že působí stimulačně na centrální nervový systém a může tak zmírnit depresi, která je často s bolestí spojená.

### 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 vázne vylučování ledvinami je třeba dávku paracetamolu redukovat. Paracetamol je relativně rovnoměrně distribuován do většiny tělesných tekutin. Vazba na plasmatické 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.

***a) 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.

***b) 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 mechanizmem účinku paracetamolu a na druhé straně v důsledku jeho metabolizmu. 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 vratné 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.

***c) 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 potvrzovala relevantní karcinogenní účinky nehepatotoxického dávkování paracetamolu.

***d) Reprodukční toxicita***
Pokusy u zvířat a dosavadní zkušenosti u člověka nesvědčí o takové aktivitě paracetamolu, která by poškozovala plod.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro:*
Předbobtnalý kukuřičný škrob,
povidon 30,
sodná sůl kroskarmelosy,
kyselina stearová 95 %,
mikrokrystalická celulosa.

*Potahová vrstva:*

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

### 6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

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

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné speciální požadavky

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k.s., Praha, Česká republika

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/141/03-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.4.2003/11.7.2012

## 10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

1.8.2012