

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDIPYRIN 500
500 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až slabo žlté mramorovité tablety s deliacou ryhou.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba miernej až stredne silnej bolesti rôzneho pôvodu, ako je bolesť hlavy vrátane migrény, bolesť zubov, neuralgie, menštruačné bolesti, reumatické bolesti (najmä pri osteoartróze), bolesti vertebrogénneho pôvodu (bolesti krku a chrbta), bolesti kĺbov a svalov, bolesť hrdla pri chrípke a akútny zápal horných dýchacích ciest.

Liek sa podáva pri horúčke, najmä pri akútnych vírusových a bakteriálnych infektoch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

1 – 2 tablety podľa potreby 1 – 4 krát denne s časovým odstupom najmenej 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná pre osoby s telesnou hmotnosťou 34 – 60 kg, 2 tablety pre osoby s telesnou hmotnosťou nad 60 kg.

Najvyššia jednorazová dávka je 1 g (2 tablety), maximálna denná dávka sú 4 g (8 tabliet).

Pri dlhodobej liečbe (dlhšie ako 10 dní) nemá dávka prekročiť 2,5 g (5 tabliet) počas 24 hodín.

Pediatrická populácia

Deti 6 – 12 rokov: 250 – 500 mg paracetamolu (pol až 1 tableta). Jednotlivá dávka pol tablety je pre deti s hmotnosťou 21 – 32 kg, 1 tableta pre deti od 33 kg. Jednotlivé dávky podávajúte s časovým odstupom najmenej 4 – 6 hodín.

Maximálna denná dávka pri hmotnosti 21 – 24 kg je 1,25 g (2 a pol tablety), maximálna denná dávka pri hmotnosti 25 – 32 kg je 1,5 g (3 tablety), pri hmotnosti 33 – 40 kg je maximálna denná dávka 2 g (4 tablety).

Dospievajúci od 12 do 15 rokov: 500 mg paracetamolu (1 tableta) s časovým odstupom najmenej 4 – 6

hodín. Maximálna denná dávka sú 3 g (6 tabliet).

Liek nie je určený deťom mladším ako 6 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri renálnej insuficiencii je potrebné upraviť dávkovanie. Pri glomerulárnej filtrácii (GF) nad 50 ml/min nie je nutné dávku ani dávkovací interval upraviť. Pri GF 50 – 10 ml/min je možné podávať 500 mg (1 tabletu) každých 6 hodín a pri GF menšej ako 10 ml/min 500 mg (1 tabletu) každých 8 hodín.

Spôsob podávania

Liek je určený na perorálne podanie. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie lieku pri jedle alebo bezprostredne po ňom znižuje výskyt žalúdočných ťažkostí.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na paracetamol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- u pacientov so závažným stupňom hepatálnej alebo renálnej insuficiencie;
- pri akútnej hepatitíde;
- pri závažnej hemolytickej anémii.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri podávaní paracetamolu pacientom so zmenami pečenejších funkcií a u pacientov, ktorí užívajú dlhodobo vyššie dávky paracetamolu sa odporúča pravidelná kontrola pečenejších testov. So stúpajúcou dávkou a dĺžkou liečby sa výrazne zvyšuje nebezpečenstvo závažných hepatotoxických účinkov. Nebezpečenstvo predávkovania je vyššie u pacientov s ochorením pečene.

Pri liečbe perorálnymi antikoagulantami a súbežnom podávaní vyšších dávok paracetamolu je nutná kontrola protrombínového času.

Počas liečby sa nesmú piť alkoholické nápoje. Paracetamol môže byť už pri dávkach nad 6 g denne hepatotoxický. Poškodenie pečene sa však môže vyvinúť už pri oveľa nižších dávkach, ak spolupôsobí alkohol, induktory pečenejších enzýmov alebo iné hepatotoxické lieky. Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Pacientov treba upozorniť, aby neužívali súčasne iné lieky obsahujúce paracetamol.

Paracetamol sa musí užívať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s deficitom enzýmu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy a u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Pri dlhodobej liečbe nemožno vylúčiť možnosť poškodenia obličiek.

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa, alebo u pacientov s podvýživou alebo inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení paracetamolom dlhodobo v terapeutickej dávke alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Pediatrická populácia

Paracetamol na rozdiel od ASA nevyvoláva Reyov syndróm u detí, je preto liekom voľby pri horúčkovitých ochoreniach u detí do 15 rokov, kde je ASA kontraindikovaná.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rýchlosť absorpcie paracetamolu sa môže zvýšiť metoklopramidom alebo domperidónom, znížiť cholestyramínom. Antikoagulačný efekt warfarínu alebo iných kumarínových prípravkov môže byť zvýšený spolu so zvýšeným rizikom krvácania dlhodobým pravidelným denným užívaním paracetamolu. Občasné používanie nemá signifikantný efekt. Hepatotoxické látky môžu zvýšiť možnosť kumulácie a predávkovania paracetamolom. Paracetamol zvyšuje plazmatickú hladinu kyseliny acetylsalicylovej a chloramfenikolu. Kombinácia s kyselinou acetylsalicylovou je možná len krátkodobo vzhľadom na riziko poškodenia obličiek obdobného s inými nesteroidovými protizápalovými látkami. Probenecid ovplyvňuje vylučovanie a koncentráciu paracetamolu v plazme. Induktory mikrozomálnych enzýmov (rifampicín, fenobarbital) môžu zvýšiť toxicitu paracetamolu vznikom vyššieho podielu toxického epoxidu pri jeho biotransformácii.

Ku koncu 80. rokov boli publikované práce, ktoré varovali pred súčasným podávaním paracetamolu a zidovudínu, pri ktorom malo dôjsť ku výraznému zvýšeniu hepatotoxicity tohto antivirovika. Posledné publikované práce však túto liekovú interakciu nepotvrdili. Cimetidín môže svojim inhibičným vplyvom na cytochróm P-450 znižovať toxicitu paracetamolu (predovšetkým pri jeho vyššom dávkovaní). Nemôže však zabrániť poškodeniu pečene pri predávkovaní paracetamolom. Induktory cytochrómu P-450 (rifampicín a fenobarbital) môžu naopak toxicitu paracetamolu zvyšovať tým, že pri jeho biotransformácii vzniká vyšší podiel toxického epoxidu. Podávanie paracetamolu súčasne s perorálnymi kontraceptívami zvyšuje klírens paracetamolu o 30 – 40 % čo je spôsobené zvýšením produkcie metabolitov konjugovaných s kyselinou glukurónovou. Množstvo liečiv, ktoré sa v organizme biotransformuje konjugáciou na glukuronidy môže mať vo väčšej alebo menšej miere vplyv na biotransformáciu paracetamolu (morfin a jeho deriváty, dikumarol, metronidazol, chloramfenikol, disulfiram, sulfónamidy). Klinický význam týchto interakcií je však sporný.

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom sa odporúča opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú, ani na feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamol, *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol je možné používať počas tehotenstva, má sa však používať v najnižšej účinnej dávke, počas najkratšej možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii dávkovania.

Dojčenie

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka v množstvách, ktoré nie sú klinicky signifikantné. Pri jednorazovom podávaní paracetamolu dojčiacim matkám v bežných terapeutických dávkach nehrozí dojčatám žiadne nebezpečenstvo. Paracetamol ani jeho metabolity sa v moči dojčiat nedokázali. Patologické zmeny dojčiat sa tiež nezaznamenali. Pri krátkodobej liečbe a súčasnom starostlivom sledovaní dojčatá nie je nutné prerušiť dojčenie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MEDIPYRIN 500 nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky paracetamolu sú pri dodržiavaní terapeutických dávok zriedkavé. Niekedy sa môžu vyskytnúť mierne nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu (nauzea, vracanie). Najčastejšími nežiaducimi účinkami je žihľavka a zvýšenie pečeňových transamináz, ktoré sa vyskytujú u 0,01 % - 0,1 % liečených pacientov.

V tabuľke sú uvedené doposiaľ hlásené nežiaduce účinky a frekvencia ich výskytu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)

trombocytopénia, leukopénia, pancytopenia, neutropénia, agranulocytóza.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)

bronchospazmus (analgetická astma) u pacientov s predispozíciou.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)

anafylaxia

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000)

alergická dermatitída (reakcie z precitlivenosti vrátane vyrážky, angioedému a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000)

zvýšená hladina pečeňových transamináz.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme (z dostupných údajov)

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4).

Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá lekárska pomoc, aj keď nie sú prítomné žiadne symptómy predávkovania.

Predávkovanie už relatívne nízkymi dávkami paracetamolu (8 – 15 g v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta) môže mať za následok závažné poškodenie pečene a niekedy aj akútnu renálnu tubulárnu nekrózu.

Príznaky

Do 24 hodín sa môže objaviť nauzea, vracanie, letargia a potenie. Bolesť brucha môže byť prvým symptómom poškodenia pečene a vzniká do 1 – 2 dní. Môže sa vyvinúť zlyhanie pečene, encefalopatia, kóma až smrť. Komplikácie zlyhania pečene predstavuje acidóza, edém mozgu, prejavy krvácania, hypoglykémia, hypotenzia, infekcie a zlyhanie obličiek. Predĺženie protrombínového času je indikátorom zhoršenia funkcie pečene, a preto sa odporúča jeho monitorovanie. Pacienti, ktorí užívajú induktory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, barbituráty, rifampicín) alebo majú abúzus alkoholu v anamnéze, sú náchylnejší k poškodeniu funkcie pečene. K akútnemu renálnemu zlyhaniu môže dôjsť i bez prítomnosti závažného poškodenia funkcie pečene. Inými prejavmi intoxikácie je poškodenie myokardu a pankreatitída.

Liečba

Je nutná hospitalizácia. Vyvolanie vracania, výplach žalúdka, najmä ak bol paracetamol užitý pred menej než 4 hodinami, potom je nutné podať metionín (2,5 g p.o.), ďalej sú vhodné podporné opatrenia. Podanie aktívneho uhlia z dôvodu zníženej gastrointestinálnej absorpcie je sporné. Odporúča sa monitorovať plazmatické koncentrácie paracetamolu. Špecifické antidotum acetylcysteín je nutné podať do 8 – 15 hodín po otrave, priaznivé účinky sa však pozorovali aj pri neskoršom podaní.

Acetylcysteín sa zvyčajne podáva dospelým a deťom i. v. v 5 % glukóze v úvodnej dávke 150 mg/kg telesnej hmotnosti počas 15 minút. Potom 50 mg/kg v infúzii 5 % glukózy počas 4 hodín a ďalej 100 mg/kg do 16. resp. 20. hodín od nasadenia terapie. Acetylcysteín možno podať aj p.o. do 10 hodín od požitia toxického dávkou paracetamolu v dávke 70 – 140 mg/kg 3-krát denne. Pri veľmi ťažkých otravách je možná hemodialýza či hemoperfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, anilidy, ATC kód: N02BE01

Mechanizmus účinku

Paracetamol je analgetikum – antipyretikum bez protizápalového účinku a s dobrou gastrointestinálnou znášanlivosťou. Je vhodný u dospelých pacientov aj v pediatrii. Mechanizmus účinku je pravdepodobne podobný pôsobeniu kyseliny acetylsalicylovej a je závislý od inhibície prostaglandínov v centrálnom nervovom systéme. Táto inhibícia je však selektívna. Neovplyvňuje glykémiu. Neovplyvňuje krvnú zrážanlivosť, nemá vplyv na hladinu kyseliny močovej a jej vylučovanie do moču. Paracetamol možno podať vo všetkých prípadoch, kde sú kontraindikované salicyláty.

Analgetický účinok paracetamolu po jednorazovom podaní dávky 0,5 – 1 g trvá 3 – 6 hodín, antipyretický 3 – 4 hodiny. Obidva účinky sú porovnateľné s kyselinou acetylsalicylovou v rovnakých dávkach.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia paracetamolu po perorálnom podaní dávok do 1 g je rýchla a prakticky kompletná. Biologická dostupnosť závisí na podanej dávke a rastie s jej zvyšovaním. Pri dávkach cca 0,5 g je 60 – 75 % a pri dávke 1 g je biologická dostupnosť 90 %. Vysoké neterapeutické dávky (nad 1 g) sa vstrebávajú nekompletné s veľkou interindividuálnou variabilitou. Maximálne plazmatické koncentrácie 10 až 20 mg/l sa dosahujú v priebehu 40 – 120 minút po perorálnej aplikácii 1 g paracetamolu nalačno. Pri podaní po jedle sú dosahované rovnaké alebo vyššie hladiny ale značne rýchlejšie (v priebehu 20 minút). Paracetamol sa pri podaní večer pred spaním pomalšie vstrebáva a v priebehu prvých 6 hodín sa vylúči o 36 % menej než pri podaní ráno.

Distribúcia

Paracetamol sa veľmi rýchlo distribuuje prakticky do všetkých kompartmentov. Veľmi dobre preniká do CNS, kde môže vytvárať koncentrácie až 3-krát vyššie ako plazmatické. Koncentrácie paracetamolu v slinách a v materskom mlieku sú prakticky zhodné s plazmatickými koncentraciami. Distribučný objem paracetamolu v ustálenom stave je okolo 1 l/kg. Paracetamol sa veľmi málo viaže na plazmatické proteíny (asi 11 % u dospelých). Metabolity paracetamolu glukuronid a sulfát sa na plazmatické bielkoviny neviažu. Celkový klírens paracetamolu je 19,3 l/hod.

Biotransformácia

Paracetamol sa veľmi intenzívne biotransformuje, pričom okrem konjugácie ktorá je dominantná prebiehajú tiež oxidatívne procesy. Tieto procesy prebiehajú na cytochróme P-450 pričom vznikajú veľmi reaktívne a toxické epoxidové metabolity a N-acetyl-4-benzochinoimin. Tieto metabolity sú

zodpovedné za vysokú hepatotoxicitu predovšetkým vysokých neterapeutických dávok paracetamolu. Pri podaní terapeutických dávok dochádza ku rýchlej biotransformácii intermediárnych metabolitov za účasti glutationu pričom vznikajú merkapturové kyseliny, ktoré sa vylučujú močom. Glutatión-transferáza je však saturabilný enzymatický systém. Pri vysokom prísune toxických epoxidov nie je tento systém schopný ich inaktivovať a tak dochádza ku ich kovalentnej väzbe na organely hepatocytov, čo vedie v konečnom dôsledku k poškodeniu pečene.

Eliminácia

Približne 85 % podanej dávky paracetamolu sa vylúči močom za 24 hodín po podaní a z toho 1 – 4 % v nezmenenej forme, 20 – 30 % ako sulfát, 40 – 60 % ako glukuronid, 5 – 19 % ako 3-methoxysulfát a 5 – 10 % ako merkapturové kyseliny alebo konjugáty s cysteínom. Po podaní vysokých neterapeutických dávok výrazne stúpa podiel metabolitov v skupine merkapturových kyselín a konjugátov s cysteínom. Biologický polčas paracetamolu je značne variabilný, 1,9 – 2,2 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických údajoch o bezpečnosti paracetamolu nie sú žiadne dôkazy teratogenity, mutagenity a karcinogenity.

Bezpečnosť lieku bola overená dostatočne dlhodobým používaním v klinickej praxi.

Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob
stearát horečnatý
povidón K 25

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v suchu pri teplote od 15°C do 25°C, chrániť pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC fólia, hliníková fólia)

Veľkosť balenia:

a) 10 tabliet
b) 30 tabliet
c) 40 tabliet
d) 50 tabliet
e) 13,5 kg t. j. 22 500 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0123/94-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 1994
Dátum predĺženia registrácie: 21. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025