

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Parapyrex Combi 500 mg/65 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 65 mg kofeínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele podlhovasté tablety s dĺžkou 16 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Parapyrex Combi sa používa na symptomatickú liečbu miernej až stredne ťažkej bolesti, ako je bolesť hlavy, vrátane migrény, bolesť zubov, neuralgia rôzneho pôvodu, menštruačná bolesť, reumatická bolesť, napr. osteoartritída, bolesť chrbta, bolesť svalov a kĺbov, bolesť hrdla, chrípka alebo akútne zápal horných dýchacích ciest.

Parapyrex Combi má tiež antipyretický účinok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších pacientov) a dospelí od 15 rokov

1 – 2 tablety podľa potreby až 4-krát denne v časových intervaloch aspoň 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná pre pacientov s hmotnosťou 34 – 60 kg; dve tablety pre pacientov s hmotnosťou nad 60 kg. Maximálna jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (2 tablety), maximálna denná dávka sú 4 g paracetamolu (8 tabliet). Pri dlhodobej liečbe (viac ako 10 dní) nemá denná dávka presiahnuť 2,5 g paracetamolu.

Pediatrická populácia (12 – 15 rokov)

1 tableta podľa potreby až 3-krát denne v časových intervaloch aspoň 6 hodín. Maximálna jednotlivá dávka je jedna tableta. Maximálna denná dávka sú 3 tablety za 24 hodín.

Liek nie je určený pre deti do 12 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Nasledovná úprava dávkovania je potrebná v prípade poruchy funkcie obličiek:

- glomerulárna filtrácia v rozmedzí 50 – 10 ml/min – 1 tableta každých 6 hodín;
- glomerulárna filtrácia menej ako 10 ml/min – 1 tableta každých 8 hodín.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene majú užívať tento liek s opatrnosťou. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene nemajú užívať tento liek.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažné poškodenie pečene
- akútna hepatitída
- závažná hemolytická anémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúča sa pravidelné monitorovanie funkcie pečene u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov, ktorí dlhodobo užívajú paracetamol. Riziko predávkovania je vyššie u pacientov s poškodením pečene alkoholom.

Paracetamol môže byť hepatotoxický pri dávkach prekračujúcich 6 – 8 g paracetamolu denne. Vzhľadom na post-marketingové skúsenosti s paracetamolom sa hepatotoxicita môže objaviť aj pri nižších dávkach alebo pri krátkodobej liečbe u pacientov bez predchádzajúceho poškodenia pečene, ak je prítomný alkohol, induktory pečenejých enzýmov alebo iné látky toxické pre pečeň (pozri časť 4.5). Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity vyvolanej paracetamolom. Najväčšie riziko je u chronických alkoholikov, ktorí krátkodobo abstinujú (12 hodín).

Počas užívania Parapyrexu Combi sa treba vyhnúť konzumácii alkoholu.

Pacientom liečeným perorálnymi antikoagulantami a vyššími dávkami paracetamolu sa odporúča pravidelne monitorovať protrombínový čas.

Opatrnosť sa odporúča tiež u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa postupná úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Renálnu nedostatočnosť nie je možné vylúčiť pri dlhodobej liečbe Parapyrexom Combi.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatkom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy a u pacientov s hemolytickou anémiou.

Parapyrex Combi sa neodporúča pre deti do 12 rokov.

Boli hlásené prípady dysfunkcie/zlyhania pečene u pacientov s vyčerpanými hladinami glutatiónu, napríklad u tých, ktorí sú ťažko podvyživení, anorektickí, majú nízky index telesnej hmotnosti alebo sú chronicky ťažkými alkoholikmi.

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 s 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.

Nadmerné pitie kávy alebo čaju počas užívania Parapyrexu Combi môže viesť k pocitu napätia a podráždenosti.

Pacienti majú byť upozornení, aby neprekračovali odporúčané dávky a neužívali iné lieky s obsahom paracetamolu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Paracetamol

Absorpcia paracetamolu môže byť zvýšená *metoklopramidom* alebo *domperidónom* a znížená *kolestyramínom*.

Súčasné dlhodobé užívanie paracetamolu a *kyseliny acetylsalicylovej* alebo ďalších nesteroidových protizápalových liekov môže viesť k poškodeniu obličiek.

Súbežné užívanie liekov predlžujúcich vyprázdňovanie zo žalúdka, ako je *propantelin*, môže viesť k spomaleniu absorpcie a k oddialeniu účinku paracetamolu.

Antikoagulačný účinok *warfarínu* alebo *iných kumarínov* môže byť zosilnený predĺženým pravidelným denným užívaním paracetamolu so zvýšeným rizikom krvácania. Príležitostné užívanie nemá žiadny signifikantný účinok.

Hepatotoxické látky môžu zvyšovať riziko akumulácie a predávkovania sa paracetamolom.

Paracetamol zvyšuje plazmatické koncentrácie *kyseliny acetylsalicylovej* a *chloramfenikolu*.

Probenecid a *salicylamid* ovplyvňujú vylučovanie a koncentráciu paracetamolu v plazme.

Súbežné užívanie *induktorov hepatálnych enzýmov*, ako sú napr. barbituráty, inhibítory monoaminoxidázy, tricyklické antidepresíva, ľubovník bodkovaný, antiepileptiká (vrátane glutetimidu, fenobarbitalu, fenytoínu, karbamazepínu) a *rifampicínu* môže spôsobiť, že inak bezpečné dávky paracetamolu môžu viesť k poruche funkcie pečene. To isté platí aj pre *alkohol*.

Zníženie účinnosti *lamotrigínu* spolu so zvýšeným hepatálnym klírensom sa hlásilo u pacientov súbežne liečených paracetamolom.

Spolupodávanie paracetamolu a *izoniazidu* môže zvyšovať riziko hepatotoxicity.

Rozvoj neutropénie a hepatotoxicity sa hlásil pri súbežnom užívaní paracetamolu a *zidovudínu*. Parapyrex Combi sa má užívať po starostlivom zvážení prínosov a rizík.

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s *flukloxacilínom* je potrebná 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).

Kofeín

Súbežné užívanie *klozapínu* a kofeínu môže viesť k zvýšenej toxicite klozapínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Epidemiologické štúdie vykonané počas tehotenstva nepreukázali žiaden škodlivý účinok paracetamolu a kofeínu užívaných v terapeutických dávkach.

Kombinácia paracetamolu a kofeínu sa neodporúča počas tehotenstva kvôli zvýšenému riziku spontánnych potratov spojených s užívaním kofeínu.

Neodporúča sa užívať Parapyrex Combi počas tehotenstva.

Dojčenie

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale v množstvách ktoré nie sú klinicky významné. Paracetamol a jeho metabolity sa nestanovili v moči dojčat'a. Nehlásili sa patologické zmeny u dojčiat. Kofeín sa vylučuje do materského mlieka a má stimulačný účinok na dojča, ale nepozorovala sa významná intoxikácia. Neodporúča sa užívať Parapyrex Combi počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné relevantné údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Parapyrex Combi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti paracetamolu sú zriedkavé, ak sa užíva v odporúčaných dávkach.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené podľa terminológie MedDRA a frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Paracetamol

Poruchy krvi a lymfatického systému

zriedkavé: poruchy krvných doštičiek, poruchy kmeňových buniek, hemolytická anémia

Poruchy metabolizmu a výživy

neznáme: metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

zriedkavé: edém

Poruchy oka

zriedkavé: abnormálne videnie

Poruchy ciev

zriedkavé: edém

Poruchy imunitného systému

zriedkavé: alergia (okrem angioedému), anafylaktická reakcia

Psychické poruchy

zriedkavé: depresia, zmätenosť, halucinácie

Poruchy nervového systému

zriedkavé: triaška, bolesť hlavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

zriedkavé: krvácanie, bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, vracanie

Poruchy pečene a žlčových ciest

zriedkavé: abnormálne pečeňové testy, zlyhanie pečene, nekróza pečene, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

zriedkavé: svrbenie, vyrážka, potenie, purpura, angioedém, žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

zriedkavé: vertigo, nevoľnosť, horúčka, sedácia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

zriedkavé: bronchospazmus u pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú a iné NSAID

Kofeín

Poruchy nervového systému

neznáme: nervozita, závrat

Ak sa liek kombinuje s kofeínom v potrave, zvyšuje sa pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov kofeínu ako je nespavosť, nepokoj, úzkosť, podráždenosť, bolesť hlavy, podráždenie gastrointestinálneho traktu (nauzea) a palpitácie.

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 sa vyžaduje okamžitá hospitalizácia a to aj vtedy, ak nie sú prítomné žiadne skoré príznaky predávkovania.

Príznaky

Predávkovanie aj relatívne nízkymi dávkami paracetamolu (8 – 15 g v závislosti na telesnej hmotnosti pacienta) môže viesť k závažnej poruche funkcie pečene a niekedy k akútnej renálnej tubulárnej nekróze.

Príznaky predávkovania paracetamolom počas prvých 24 hodín môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, letargiu, stratu chuti do jedla a potenie. Bolesť brucha môže byť prvým príznakom zlyhania pečene a môže sa objaviť 12 – 24 hodín od užitia lieku. Komplikácie zlyhania pečene zahŕňajú metabolickú acidózu, edém mozgu, krvácanie, hypotenziu, infekcie a zlyhanie obličiek. Aj pri neprítomnosti závažného poškodenia pečene sa môže objaviť akútne zlyhanie obličiek s tubulárnou nekrózou. Hlásila sa pankreatitída a srdcová arytmia. V prípade závažného predávkovania môže zlyhanie pečene progredovať až do encefalopatie, kómy a smrti.

Predĺženie protrombínového času je jedným z indikátorov poruchy funkcie pečene, a preto sa odporúča jeho sledovanie. Pacienti užívajúci induktoory pečeneých enzýmov (karbamazepín, fenytoín, barbituráty, rifampicín) alebo s históriou alkoholizmu sú viac náchylní na poškodenie pečene.

Manažment

Nevyhnutná je okamžitá hospitalizácia. Vyvolanie vracania, laváž žalúdka sa má vykonať u pacientov, ktorí užili paracetamol v predchádzajúcich 4 hodinách. Potom sa má podať metionín (2,5 g orálne) alebo špecifické antidotum. Použitie aktívne uhlia s cieľom zníženia gastrointestinálnej resorpcie je diskutabilné. Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií paracetamolu. Špecifické antidotum N-acetylcysteín sa má použiť 8 – 15 hodín od predávkovania sa paracetamolom. Účinnosť klesá progresívne po tomto čase, avšak N-acetylcysteín môže poskytovať nejaký účinok až do 24 hodín. N-acetylcysteín sa podáva dospelým a deťom i.v. v 5% roztoku glukózy s počiatočnou dávkou 150 mg/kg každých 15 minút. Počiatočná infúzia sa nahrádza kontinuálnou infúziou

s 50 mg/kg N-acetylcysteínu v 5% roztoku glukózy nasledujúce 4 hodiny. Následne sa podáva kontinuálna infúzia so 100 mg/kg N-acetylcysteínu nasledujúcich 16 – 20 hodín. N-acetylcysteín sa môže podávať aj orálne, 10 – 140 mg/kg 3-krát za deň, do 10 hodín po predávkovaní sa paracetamolom. V prípade veľmi závažnej intoxikácie je možné vykonať hemodialýzu a hemoperfúziu.

Vysoké dávky kofeínu môžu vyvolať bolesť v epigastriu, vracanie, diurézu, tachykardiu alebo srdcovú arytmiu, stimuláciu CNS (nespavosť, nepokoj, excitáciu, bolesť hlavy, triašku, nervozitu, podráždenosť a kŕče).

Je potrebné poznamenať, že klinicky významné príznaky predávkovania kofeínom z tohto lieku by boli spojené so závažnou pečennou toxicitou požitého paracetamolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík,
ATC kód: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum bez protizápalového účinku a s dobrou gastrointestinálnou toleranciou. Je vhodný pre dospelých a rovnako aj pre pediatrickú populáciu. Mechanizmus účinku je podobný kyseline acetylsalicylovej a závisí na inhibícii prostaglandínov v centrálnej nervovej sústave.

Neprítomnosť prostaglandínovej periférnej inhibície zabezpečuje paracetamolu dôležité farmakologické vlastnosti ako je udržiavanie ochranných prostaglandínov v gastrointestinálnom trakte. Paracetamol je preto vhodný najmä pre pacientov s týmto ochorením v anamnéze alebo u pacientov podstupujúcich inú liečbu, kde je inhibícia periférnych prostaglandínov nežiaduca (napr. pacienti s krvácaním do gastrointestinálneho traktu v anamnéze alebo starší pacienti).

Keďže paracetamol neovplyvňuje glykémiu, je vhodný pre diabetických pacientov. Neovplyvňuje krvné zrážanie (2 g paracetamolu za deň) ani úroveň vylučovania kyseliny močovej počas krátkodobej liečby. Paracetamol sa môže podávať vo všetkých prípadoch, kde sú salicyláty kontraindikované.

Analgetický účinok paracetamolu po jednotlivkej dávke 0,5 – 1 g trvá 3 – 6 hodín, antipyretický účinok 3 – 4 hodiny. Oba účinky sú porovnateľné s kyselinou acetylsalicylovou užitou v rovnakých dávkach.

Kofeín

Kofeín zosilňuje analgetický účinok paracetamolu stimuláciou centrálneho nervového systému a môže zmierňovať depresiu, ktorá sa často objavuje s bolesťou.

Metaanalýza 30 klinických štúdií s analgetikami a kofeínom, ktorá zahŕňala 6 štúdií s rôznymi dávkami paracetamolu a kofeínu preukázala, že kombinácia paracetamol a kofeín je 1,37-krát účinnejšia ako paracetamol samotný ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po pol hodine od perorálneho užitia. Plazmatický biologický polčas po perorálnom užití je 1 – 4 hodiny (priemer 2,3 hodiny). Pri závažnej hepatálnej insuficiencii je predĺžený až na 5 hodín. Hoci pri renálnej nedostatočnosti nie je predĺžený polčas, avšak keďže je vylučovanie obličkami limitované, odporúča sa úprava dávkovania paracetamolu. Väzba na plazmatické proteíny pri terapeutických dávkach je minimálna. Paracetamol sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa obličkami ako glukuronidový alebo sulfátový konjugát. Menej ako 5 % paracetamolu sa vylučuje v nezmenenej forme.

Paracetamol prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Kofeín

Kofeín sa absorbuje rýchlo po perorálnom podaní a distribuuje sa do tkanív. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do hodiny po perorálnom podaní. Plazmatický polčas po perorálnom podaní je okolo 4,9 hodiny. Kofeín sa takmer úplne metabolizuje v pečeni oxidáciou a demetyláciou na rôzne xantínové deriváty, ktoré sa vylučujú močom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita paracetamolu sa sledovala na mnohých zvieracích druhoch. Predklinické štúdie na potkanoch a myšiach preukázali po jednorazovom perorálnom podaní hodnoty LD₅₀ 3,7 g/kg a 388 mg/kg, v uvedenom poradí. Chronická toxicita u týchto druhov, ktorá niekoľkonásobne prekračovala terapeutické dávky u ľudí, manifestovala ako degenerácia a nekróza pečene, obličiek alebo lymfatického tkaniva a abnormalitami krvného obrazu. Metabolity, ktoré sa pokladajú za zodpovedné za tieto účinky sa stanovili aj u ľudí. Preto sa paracetamol nemá užívať dlhodobo a v nadmerných dávkach. V normálnych terapeutických dávkach sa paracetamol nespája s rizikom genotoxicity a kancerogenity. Nie sú žiadne dôkazy o embryotoxicite a fetotoxicite paracetamolu v štúdiách s laboratórnymi zvieratami.

Liečivá boli rokmi preverené v klinickej praxi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob, predželatinovaný
povidón K25
kroskarmelóza, sodná soľ
celulóza, mikrokryštalická
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/ALU blister, škatuľka a písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 10, 12, 20, 24, 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0311/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. august 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. január 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025