

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trinell
500 mg/300 mg/75 mg filmom obalená tableta

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivá: paracetamol 500 mg (520,8 mg vo forme 96 % paracetamolu), propyfenazón 300 mg a kofeín 75 mg v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta
Biele podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách. Povrch zlomu je bielej farby.
Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je indikovaný na zmiernenie miernych až stredne silných bolestí, napr. menštruačných bolestí, bolestí hlavy, migrény, bolesti zubov, reumatických bolestí alebo na bolesť po operácii a na zníženie horúčky a bolesti spôsobenej prechladnutím alebo chrípkou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších osôb):

Dospelí užívajú 1/2 – 1 tabletu denne. V prípade potreby je možné užiť liek v priebehu 24 hodín trikrát. Maximálna denná dávka sú 3 filmom obalené tablety počas 24 hodín, pričom medzi jednotlivými dávkami musia uplynúť minimálne 4 hodiny. Liek sa nesmie kontinuálne užívať dlhšie ako jeden týždeň.

Pediatrická populácia

Deti do 12 rokov:

Liek sa nesmie podávať deťom do 12 rokov (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- chronicky vysoké užívanie alkoholu,

- precitlivosť na pyrazóny a podobné zlúčeniny (fenazón, aminofenazón, metamizol), fenylobutazón a kyselinu acetylsalicylovú,
- ťažké poškodenie funkcie pečene,
- ťažké poškodenie funkcie obličiek,
- granulocytopénia,
- vrodený nedostatok glukóza 6-fosfátdehydrogenázy prejavujúci sa (hemolytickou anémiou),
- akútna pečenná porfýria,
- vek do 12 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienta treba informovať, že len na základe odporúčania lekára môže užívať analgetikum pravidelne a dlhodobo.

V nasledujúcich prípadoch je potrebná zvláštna opatrnosť (zníženie dávky a/alebo zvýšenie dávkovacieho intervalu):

- znížená funkcia pečene (napr. chronický alkoholizmus alebo hepatitída);
- zníženie funkcie obličiek;
- Gilbertov syndróm (kolísavá benígna hyperbilirubinémia spôsobená nedostatkom glukuronyltransferázy);
- hematopoetická dysfunkcia.

Treba sa vyhnúť konzumácii alkoholu. Dlhodobé podávanie analgetík s obsahom paracetamolu môže spôsobiť veľkú akumuláciu liečiva, ktorá môže viesť k analgetickej nefropatii a zriedkavo k ireverzibilnému zlyhaniu obličiek.

V prípade astmy, chronickej rinitídy, chronickej utrikárie, predovšetkým, ak je precitlivosť aj na iné protizápalové látky, je treba postupovať opatrne. U citlivých osôb boli zriedkavo hlásené prípady astmatického záchvatu a anafylaktickej reakcie v spojení s liekmi obsahujúcimi propyfenazón a paracetamol.

Podanie lieku môže mať vplyv na výsledky niektorých laboratórnych vyšetrení, napríklad na hladinu kyseliny močovej v sére, heparínu v krvi, teofylínu v moči, ako aj na stanovenie obsahu cukru v krvi pomocou metódy oxido-peroxidázy.

Dlhodobé podávanie analgetík na zmiernenie bolesti hlavy môže viesť k chronickým bolestiam hlavy. V prípade miernej pečenej alebo renálnej dysfunkcie alebo hyperkalciúrie podávanie lieku vyžaduje individuálne lekárske posúdenie.

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.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné interakcie jednotlivých zložiek sú nasledovné:

Paracetamol:

- Antacidá môžu znižovať alebo predlžovať vstrebávanie liečiva.
- Chronický alkoholizmus môže zvyšovať hepatotoxicitu paracetamolu kvôli zvýšenej produkcii toxického metabolitu - N-acetyl-p-benzochinón imínu (NAPQI) (indukcia CYP 2E1).
- Iný induktor CYP 2E1 môže spôsobiť podobný efekt, napríklad karbamazepín, barbituráty, izoniazid, INH, fenytoín, rifampicín, ritonavir, atď.
- Sulfinpyrazón tiež zvyšuje tvorbu fenacetínu.
- Paracetamol môže znižovať klírens busulfánu.
- Súbežné dlhodobé užívanie paracetamolu s inými NSAID zvyšuje riziko toxickéj nefropatie a rakoviny obličiek a močového mechúra.
- Súbežné užívanie kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu zvyšuje riziko toxickéj nefropatie.
- Súbežné dlhodobé užívanie kumarínov alebo antikoagulancií indandiónového typu môže zvyšovať účinok antikoagulancií, preto je potrebná úprava dávkovania na základe vhodných laboratórnych kontrolných vyšetrení.
- Vysoké dávky inhibujú účinok inzulínu.

Kofeín:

Kofeín je metabolizovaný prevažne v pečeni mikrozomálnymi enzýmami (hlavne CYP 1A2), teda toto určuje možnosť interakcií. Najdôležitejšie interakcie sú nasledovné:

- perorálna antikoncepcia (zníženie klírensu kofeínu);
- antibiotiká, napr. ciprofloxacín, enoxacín, norfloxacín, ofloxacín a erytromycín (zníženie klírensu kofeínu);
- barbituráty (kofeín môže znižovať ich hypnotické a spazmolytické účinky);
- antiarytmiká, napr. mexiletín znižuje klírens kofeínu asi o 50 %;
- betablokátory vzájomne blokujú ich terapeutickú účinnosť;
- lítium (kofeín zvyšuje vylučovanie liečiva močom).

Propyfenazón:

- Súbežné užívanie s inhibítormi cyklooxygenázy sa neodporúča kvôli možným spoločným vedľajším účinkom (napr. gastrointestinálnym eróziám).
- Môže mať vplyv na účinok inhibítorov krvného zrážania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Paracetamol: štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky. Do dnešného dňa neboli hlásené nežiaduce účinky na plod, a neboli uskutočnené kontrolované štúdie na ľuďoch. Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *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.

Propyfenazón: štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne alebo embryotoxické účinky. V prípade užívania gravidnými ženami nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti. Pretože chýbajú údaje o účinku kombinácie paracetamolu a propyfenazónu na gravidné ženy, počas gravidity, predovšetkým počas prvého trimestra a v posledných šiestich týždňoch (v poslednom prípade kvôli blokácii biosyntézy prostaglandínov, ktorej následkom môže byť zastavenie alebo oddialenie pôrodu) v prípade absolútnej indikácie, odporúča sa Trinell podávať iba pod lekárskeym dohľadom. Vzhľadom na to, že liečivo sa vylučuje do materského mlieka a enzýmová sústava dojčťa je ešte nevyvinutá, neodporúča sa užívať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V rámci jednotlivých kategórií početnosti sú uvádzané nežiaduce účinky v klesajúcom poradí ich závažnosti.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa systému z hľadiska frekvencie výskytu s použitím nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov sa nedá určiť).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia spojená s užívaním propyfenazónu, leukopénia, agranulocytóza, a pancytopénia

Poruchy nervového systému

Neznáme: viacnásobné užitie počas dňa môže u osôb citlivých na kofeín vyvolať zvýšenú dráždivosť nervovej sústavy

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: viacnásobné užitie počas dňa môže u osôb citlivých na kofeín vyvolať palpitácie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: viacnásobné užitie počas dňa môže u osôb citlivých na kofeín vyvolať podráždenie žalúdka

Poruchy pečene a žlčových ciest

Paracetamol je vo vysokých dávkach (najmä pri dlhodobom užívaní) toxický, vo veľmi vysokých dávkach môže spôsobiť poruchu pečene (ireverzibilnú nekrózu pečene).

Prvotné symptómy: nechúť do jedla, nevoľnosť, vracanie, potenie, celková slabosť, malátnosť.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: alergické kožné reakcie (napr. urtikária, erytém).

Veľmi zriedkavé: boli hlásené prípady závažných kožných reakcií.

Poruchy obličiek a močových ciest

Dlhodobé užívanie analgetík s obsahom paracetamolu môže viesť vo veľkej miere k akumulácii, čo môže zriedkavo vyústiť do analgetickej nefropatie a často k ireverzibilnému zlyhaniu obličiek.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé: hypersenzitívna reakcia vo forme pruritu, erytému, urtikárie, angieodému, dyspnoe alebo astmy

Neznáme: anafylaktická reakcia a anafylaktický šok

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

Paracetamol

Predávkovanie sa vyskytuje najmä v prípade užitia dennej dávky vyššej ako 6 g.

Najzávažnejšie následky predávkovania (u dospelých množstvo nad 10 g, u detí 150 mg/kg telesnej hmotnosti): zlyhanie funkcie pečene, ireverzibilná nekróza pečenevých buniek, pečenevová kóma, hepatotoxicita vedúce k smrti 24 - 48 hodín po užití. Poukazujú na potenciálne poškodenie pečene a liečbu treba začať okamžite, ak plazmatická koncentrácia paracetamolu dosiahne hodnotu 150 µg/ml 4 hodiny po užití, 100 µg/ml 6 hodín po užití, 70 µg/ml 8 hodín po užití, 20 µg/ml 15 hodín po užití a 3,5 µg/ml 24 hodín po užití.

Symptómy predávkovania: zvyčajne nevoľnosť, vracanie, nechut' do jedla, bolesť brucha, bledosť. 12 - 48 hodín po užití dávky spôsobujúcej predávkovanie sa dosiahnu vysoké hladiny transamináz a bilirubínu, vytvára sa hepatomegália a predĺži sa protrombínový čas. Hepatálna kóma nastáva zvyčajne 48 hodín po užití sprevádzaná ikterom, hypoglykémiou a poruchami zrážania krvi.

Terapia: vyvolanie vracania, liečba symptómov, podanie antidota N-acetylcysteínu počas prvých 10 hodín (počiatočná dávka perorálne: 140 mg/ kg telesnej hmotnosti, po 8 hodinách udržiavacia dávka 70 mg/ kg telesnej hmotnosti každé 4 hodiny).

Propyfenazón

Symptómy predávkovania: najčastejšie vracanie, zvýšený krvný tlak, ospalosť, kŕče.

Terapia: vyvolávanie vracania, výplach žalúdka, forsírovaná diuréza. V prípade ťažkého predávkovania sa odporúča neustále sledovať postihnutého a monitorovať jeho vitálne funkcie. V prípade kŕčov možno podať rýchlo účinný barbiturát alebo diazepam i.v.

Upozornenie! Treba sa vyhnúť podaniu teofylínu, pretože môže vyvolať kŕče.

Kofeín

Symptómy predávkovania sa zvyčajne objavujú v krátkom časovom období od užitia viac ako 1 g kofeínu.

Symptómy predávkovania: agitovanosť, bolesť hlavy, nervozita, tachykardia, tachypnoe, tremor, časté močenie, kŕče.

Terapia: úprava rovnováhy tekutín a elektrolytov, vyvolanie vracania, výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia, v prípade kŕčov antikonvulzívum (diazepam, fenobarbitál alebo fenytoín), v prípade kardiálnych príznakov betablokátory.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Hlavné farmakodynamické účinky jednotlivých liečiv vzhľadom na ich primárnu indikáciu – analgetický

účinkok:

paracetamol: centrálne pôsobiaci neselektívny inibitor cyklooxygenázy,

propyfenazón: neselektívny inibitor cyklooxygenázy,

kofeín: kompetitívny inibitor adenosínových A1 a A2 receptorov, inibitor 3,5- cAMP fosfodiesterázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavné farmakokinetické vlastnosti jednotlivých komponentov:

Absorpcia: všetky tri liečivá sa rýchlo a takmer úplne absorbujú z gastrointestinálneho traktu

Distribúcia: väzba na sérové bielkoviny je rôzna; paracetamol asi 25 %, propyfenazón 10 %, kofeín 25-36 %

Biotransformácia:

Paracetamol: first pass efekt je asi 25 %; distribučný objem - 0,95 l/kg; po perorálnom podaní dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu asi po 30 – 60 minútach; eliminačný polčas $t_{1/2}$ je asi 2-4 hodiny. Metabolizmus sa uskutočňuje prevažne mikrozomálnym systémom v pečeni, 60 % glukuronidáciou a 30 % sulfátovou konjugáciou; v malom množstve vzniká v organizme neaktívny N-acetyl benzochinón. Pomer terapeutických a toxických sérových koncentrácií je asi 1:10.

Propyfenazón: po perorálnom podaní je first pass efekt asi 25 %, distribučný objem: 0,4 l/kg; maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne asi po 30 – 40 minútach, vrchol sa dosiahne približne po 90 minútach, eliminačný polčas $t_{1/2}$ je asi 2,1 – 2,4 hodiny.

Kofeín: po perorálnom podaní sa maximálny účinok dosahuje asi po 30-75 minútach, u dospelých je metabolizmus prevažne závislý od dávky so saturačným charakterom, eliminačný polčas $t_{1/2}$ je asi 3 – 7 hodín, u zdravých jedincov s 4-5-násobnými rozdielmi. Hlavné metabolity sú paraxantín (80 %), teobromín (10 %), a teofylín (4 %). Distribučný objem: 0,52 – 1,06 l/kg.

Významné interakcie z hľadiska účinnosti: kofeín zvyšuje hodnoty paracetamolu AUC a AUC_m, C_{max}, prípadne znižuje hodnoty klirensu. Okrem toho paracetamol zvyšuje hladinu propyfenazónu v krvi a predlžuje jeho eliminačný polčas. Všetky vyššie uvedené vplyvy zvyšujú analgetický účinok lieku.

Eliminácia: Konjugačné produkty paracetamolu sa vylučujú takmer výhradne močom. Asi 80 -90 % metabolitov intaktného kofeínu sa vylučuje močom, cez žľazové cesty sa vylučuje asi 2-5 %. Asi 1 % propyfenazónu zostáva v nezmenenej forme, do moču sa vylučujú dva metabolity, a to N-desmetylpropyfenazón a hydroxymetylpropyfenazón.

Metabolizmus všetkých zložiek sa výrazne znižuje v prípade zníženej funkcie obličiek alebo pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity potvrdzujú, že liečivá v navrhovanom dávkovaní sú výrazne pod úrovňou toxického rozsahu dávkovania. Štúdia akútnej toxicity na potkanoch: po perorálnom podávaní mala hodnotu pre paracetamol LD₅₀ 2400 mg/kg telesnej hmotnosti, pre propyfenazón LD₅₀ 860 mg/kg telesnej hmotnosti a pre kofeín LD₅₀ 192 mg/kg telesnej hmotnosti.

Štúdie chronickej toxicity na potkanoch dokazujú, že liečivá Trinellu samostatne, prípadne v rôznych kombináciách vykazujú toxicitu gastrointestinálneho traktu, pečene a obličiek iba v prípade viacnásobného prekročenia terapeutického dávkovania. Z dostupných údajov vyplýva, že dlhodobé užívanie zložiek lieku v maximálnych terapeutických dávkach nespôsobuje toxické vedľajšie účinky.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

bezvodý koloidný oxid kremičitý
mastenec
stearát horečnatý
sodná soľ karboxymetylcelulózy (typ A)
hydrogénfosforečnan vápenatý
hydroxypropylcelulóza
mikrokryštalická celulóza
povidón

Obal tablety:

hypromelóza (E 464)
mikrokryštalická celulóza (E 460)
makrogolstearát (E 431)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebný priehľadný laminátovaný PVC/Al blister

Veľkosť balenia: 4, 10 alebo 20 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Béres Pharmaceuticals Ltd.
H-1037 Budapešť
Mikoviny u.2-4.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0026/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. januára 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. apríla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025