

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PARALEN GRIP chrípka a kašeľ
500 mg/15 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg paracetamolu, 15 mg dextrometorfánium-bromidu a 5 mg fenylefrínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba chrípky a akútnych zápalov horných dýchacích ciest pri súčasnom výskyte nasledovných príznakov: horúčka, bolesť hlavy, bolesti svalov a kĺbov, bolesť hrdla, dráždivý (neproduktívny/suchý) kašeľ, akútna rinitída alebo sinusitída s kongesciou slizníc horných dýchacích ciest.

Liek je určený pre dospelých a dospelujúcich od 12 rokov s telesnou hmotnosťou nad 40 kg.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších osôb) a dospelujúci od 15 rokov

1 – 2 tablety podľa potreby až 4-krát v priebehu 24 hodín s časovým odstupom najmenej 4 hodiny. Jednu tabletu je vhodné podávať osobám s telesnou hmotnosťou do 60 kg, osoby s hmotnosťou nad 60 kg môžu užívať až 2 tablety v jednej dávke.

Najvyššia jednotlivá dávka sú 2 tablety (1 g paracetamolu).

Maximálna denná dávka je 8 tabliet (4 g paracetamolu a 120 mg dextrometorfánu), ktorá sa nesmie prekročiť v priebehu 24 hodín.

Dospelujúci vo veku 12 – 15 rokov s telesnou hmotnosťou nad 40 kg

1 tableta podľa potreby v časovom odstupe najmenej 4 – 6 hodín.

Maximálna denná dávka je 6 tabliet (3 g paracetamolu).

Pediatrická populácia

Liek nie je určený pre deti do 12 rokov a dospelujúcich s telesnou hmotnosťou do 40 kg.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri glomerulárnej filtrácii nad 50 ml/min nie je nutné dávku ani interval medzi dávkami upravovať. Pri glomerulárnej filtrácii 50 – 10 ml/min možno podať maximálne 500 mg každých 6 hodín, pri glomerulárnej filtrácii menšej ako 10 ml/min možno podať maximálne 500 mg každých 8 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pri stabilizovanej chronickej hepatálnej insuficiencii nevyvoláva paracetamol poškodenie pečene, ak je podávaný vo vyššie uvedenom dávkovaní. Napriek tomu je vhodné u týchto pacientov nepodávať maximálne dávky a dodržiavať interval medzi jednotlivými dávkami minimálne 6 hodín.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Tablety sa prehltávajú celé a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Ak sa počas liečby prejavia zažívacie ťažkosti, liek sa užíva počas jedla. Obvyklá dĺžka liečby je 3-5 dní. V prípade samoliečby je maximálna dĺžka liečby 5 dní.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Závažná porucha funkcie pečene, akútne zlyhanie pečene
- Astma bronchiale
- Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCBP)
- Pneumónia
- Respiračná depresia a respiračná insuficiencia
- Arteriálna hypertenzia, závažné kardiovaskulárne ochorenie (napr. koronárna choroba srdca, angina pectoris)
- Hypertyreóza
- Diabetes mellitus
- Glaukóm so zatvoreným uhlom
- Retencia moču
- Feochromocytóm
- Liečba inhibítormi MAO a obdobie minimálne 2 týždňov po ich vysadení (pozri časť 4.5)
- Liečba tricyklickými antidepresívami, betablokátormi, liekmi poškodzujúcimi funkciu pečene (pozri časť 4.5)
- Súbežné užívanie s inými sympatomimetikami (fenylpropanolamín, pseudoefedrín, oxymetazolín, efedrín, metylfenidát) (pozri časť 4.5)
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov je potrebné upozorniť, aby neužívali súbežne iné lieky proti chrípke a nachladnutiu alebo dekonjestíva, iné sympatomimetiká a iné lieky obsahujúce paracetamol.

PARALEN GRIP chrípka a kašeľ má byť používaný so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s Raynaudovým syndrómom, hemolytickou anémiou, granulocytopéniou, u mužov s hypertrofiou prostaty, s Gilbertovým syndrómom, pri deficite enzýmu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy a pri alkoholizme.

PARALEN GRIP chrípka a kašeľ sa má používať len na základe konzultácie s lekárom u pacientov s miernou až stredne závažnou formou hepatálnej insuficiencie. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pri renálnej insuficiencii sa odporúča predĺžiť dávkovací interval (pozri časť 4.2). Pri dlhodobej liečbe nemožno vylúčiť možnosť poškodenia obličiek.

U pacientov so zmenami pečeňových funkcií a u pacientov dlhodobo (viac ako 10 dní) užívajúcich vyššie dávky paracetamolu sa odporúča pravidelná kontrola pečeňových testov.

Užívanie vyšších ako odporúčaných dávok môže viesť k riziku závažného poškodenia pečene.

U pacientov s ochorením pečene je väčšie riziko predávkovania.

Na základe postmarketingových skúseností s používaním paracetamolu bolo zistené, že hepatotoxicita paracetamolu sa môže vyskytnúť aj pri použití terapeutických dávok, najmä pri použití dávky 4 g denne (maximálna terapeutická dávka), pri krátkodobom použití a u pacientov bez predchádzajúcej poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.8).

Poškodenie pečene sa však môže vyvinúť aj pri nižších dávkach, ak spolupôsobí alkohol, indukory pečenných enzýmov alebo iné hepatotoxické lieky (pozri časť 4.5).

Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Najvyššie riziko bolo zaznamenané u chronických alkoholikov, ktorí pred použitím paracetamolu abstínujú krátko (12 h).

Počas liečby sa nesmú požívať alkoholické nápoje.

Pri terapii perorálnymi antikoagulantami a pri súbežnom dlhodobom podávaní vyšších dávok paracetamolu, najmä v kombinácii s dextropropoxyfénom či kodeínom je nutné kontrolovať protrombínový čas.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov, ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

V súvislosti s užívaním liekov s obsahom paracetamolu (jedno z liečiv PARALENu GRIP chrípka a kašeľ) boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a príznakoch a musia byť starostlivo sledovaní, či sa u nich nevyskytujú kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky SJS, TEN a AGEP (napr. progresívna kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), pacienti musia okamžite ukončiť liečbu a vyhľadať lekársku pomoc.

Lekár alebo lekárnik má skontrolovať, či pacient neužíva súbežne niekoľkými spôsobmi podania sympatomimeticky pôsobiace lieky, napr. perorálne a topicky (nosné, očné a ušné lieky).

Boli hlásené prípady zneužívania a závislosti od dextrometorfánu. Opatrnosť sa odporúča predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých, ako aj u pacientov so zneužívaním drog alebo psychoaktívnych látok, alkoholu a/alebo duševných chorôb v anamnéze.

Dextrometorfán má návykový potenciál. U pacientov sa môže vyvinúť tolerancia, ako aj mentálna a fyzická závislosť. Pacienti nemajú prekročiť odporúčanú dávku a dĺžku liečby.

Počas užívania lieku PARALEN GRIP chrípka a kašeľ je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholických nápojov. Dextrometorfán zvyšuje tlmivý účinok alkoholu na centrálny nervový systém.

Dextrometorfán sa neodporúča na potlačenie chronického kašľa.

V prípade produktívneho kašľa s nadmernou produkciou hlienu (napr. pacienti s ochoreniami ako sú bronchiectázia a cystická fibróza) alebo u pacientov s neurologickými ochoreniami, ktoré sa spájajú s významne zníženým reflexom kašľa (ako je mozgová príhoda, Parkinsonova choroba a demencia), sa má antitusická liečba dextrometorfánom podávať s osobitnou opatrnosťou a len po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika liečby.

Dextrometorfán je metabolizovaný pečeňovým cytochrómom P450 2D6 (CYP2D6). Aktivita tohto enzýmu je daná geneticky. Približne 10 % celkovej populácie slabo metabolizuje cez CYP2D6 a môže dochádzať k zvýšeným a/alebo predĺženým účinkom dextrometorfánu. Preto by sa u pacientov pomaly metabolizujúcich cez CYP2D6 alebo užívajúcich inhibítory CYP2D6 mala zvýšiť pozornosť (pozri aj časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Sérotonergné účinky vrátane rozvoja potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu boli hlásené v prípade súbežného podávania dextrometorfánu so sérotonernými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), lieky zhoršujúce metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy (MAO)) a inhibítory CYP2D6 (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky. Dextrometorfán sa preto nesmie užívať s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3). Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich iné sérotonergné lieky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, liečbu PARALENOM GRIP chrípka a kašeľ je potrebné prerušiť.

Vzhľadom na možné uvoľňovanie histamínu sa má v prípade mastocytózy predísť užívaniu dextrometorfánu.

Tento liek obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

KONTRAINDIKOVANÉ KOMBINÁCIE

- Inhibítory MAO zvyšujú účinok fenylefrínu. Užívanie tohto lieku je kontraindikované u pacientov, ktorí užívajú alebo užívali inhibítory MAO v uplynulých 2 týždňoch (pozri časť 4.3).
- Fenylefrín môže znížiť antihypertenzné účinky betablokátorov a antihypertenzív metyldopy a rezerpínu. Súbežné užívanie fenylefrínu s týmito liekmi môže vyvolať hypertenznú krízu.
- Fenylefrín môže zvýšiť anticholinergný účinok tricyklických antidepresív.
- Fenylefrín môže interagovať s inými sympatomimetikami a vazokonstrikciami (napr. fenypropolanolín, pseudoefedrín, oxymetazolín, efedrín a metylfenidát), čo môže viesť k vazokonstrikcii a/alebo hypertenzným krízam. Z tohto dôvodu je súbežné užívanie PARALENOM GRIP chrípka a kašeľ s inými sympatomimetikami kontraindikované (pozri časť 4.3).

•

PARACETAMOL

- Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže byť zvýšená metoklopramidom a domperidónom, zatiaľ čo chelátotvorná živica (ako napr. kolestyramín) môže znížiť črevnú absorpciu paracetamolu a potenciálne znížiť jeho účinnosť, ak sa užívajú súbežne. Vo všeobecnosti, medzi užitím živice a paracetamolu, musí byť viac ako 2-hodinový interval, ak je to možné.
- Riziko vzniku toxických účinkov paracetamolu môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich iné potenciálne hepatotoxické lieky alebo lieky, ktoré indukujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako sú niektoré antiepileptiká (ako glutetimid, fenobarbital, fenytoín, primidón, karbamazepín, topiramát), barbituráty, inhibítory MAO a tricyklické antidepresíva, ľubovník bodkovaný, rifampicín a alkohol. Indukovaný metabolizmus vedie k zvýšenej produkcii hepatotoxických oxidatívnych metabolitov paracetamolu. Hepatotoxicita sa prejaví, ak metabolity presiahnu normálnu väzbovú kapacitu glutatiónu.
- Antikoagulačný efekt warfarínu a antagonistov vitamínu K môže byť zosilnený pri dlhodobom pravidelnom dennom užívaní paracetamolu s týmito liekmi spolu so zvýšeným rizikom krvácania. Uvedené interakcie nie sú klinicky významné, pokiaľ sa liek užíva podľa odporúčaného

dávkovania a dĺžky liečby. Pacienti užívajúci paracetamol a antagonisty vitamínu K majú byť sledovaní na príslušné koagulačné a krvácavé komplikácie.

- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA), najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu a zidovudínu sa pozoruje zvýšený sklon k rozvoju neutropénie a hepatotoxicity. Tento liek by preto mal byť súbežne so zidovudínom užívaný len po starostlivom zvážení prínosu a rizika liečby.
- Pri súbežnom podávaní paracetamolu a lamotrigínu bolo zistené zníženie účinnosti lamotrigínu pri zvýšení jeho pečeneového klírensu.
- Súbežné dlhodobé podávanie paracetamolu a NSAID (predovšetkým kyseliny acetylsalicylovej) vo vyšších dávkach zvyšuje riziko analgetickej nefropatie a ďalších renálnych nežiaducich účinkov.
- Požívanie alkoholu počas liečby paracetamolom vedie k tvorbe toxického metabolitu, ktorý vyvoláva nekrózu pečeneových buniek a môže prípadne viesť až k zlyhaniu pečene.
- Súbežné užívanie liekov ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka ako napr. propantelín, môže viesť k spomaleniu absorpcie a oneskoreniu účinku paracetamolu.
- Perorálne kontraceptíva môžu zvýšiť rýchlosť klírens paracetamolu.

FENYLEFRÍN

- Súbežné použitie s digitalisovými glykozidmi (digoxín) zvyšuje riziko porúch srdcového rytmu.
- Súbežné použitie s námeľovými alkaloidmi dihydroergotamínom, metylergometrínom, sa neodporúča, pretože môže zvýšiť riziko ergotizmu a vazokonstrikčných účinkov.
- Alfablokátory na liečbu hypertenzie alebo benígnej hyperplázie prostaty antagonizujú účinky alfareceptorov, ale nie betareceptorov, a preto môžu zvýšiť riziko hypotenzie a tachykardie.
- Fenylefrín môže nepriaznivo interagovať s vazodilatanciami.
- Atropín blokuje reflexnú bradykardiu spôsobenú fenylefrínom a zvyšuje hypertenznú odpoveď na fenylefrín.

DEXTROMETORFÁN

Dextrometorfán môže zvýšiť riziko sérotonínovej toxicity (sérotonínový syndróm) predovšetkým vtedy, ak sa užíva s ďalšími sérotonergnými liekmi, ako sú inhibítory MAO alebo SSRI.

Predovšetkým predchádzajúca alebo súbežná liečba liekmi, ktoré znižujú metabolizmus sérotonínu, ako sú antidepresíva typu inhibítorov MAO môže mať za následok rozvoj sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné podávanie iných látok, vrátane alkoholu, ktoré majú tlmivý účinok na CNS, môže viesť k vzájomnému zosilneniu účinku (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2D6

Dextrometorfán je metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a má rozsiahly metabolizmus pri prvom prechode pečeňou. Súbežné užívanie potenciálnych inhibítorov enzýmu CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie dextrometorfánu v tele na hodnoty niekoľkonásobne vyššie ako normálne. To je spojené so zvýšenou expozíciou dextrometorfánu, ktorá môže mať za následok zvýšený výskyt toxických účinkov (podráždenie, zmätenosť, tras, nespavosť, hnačka a respiračná depresia) a rozvoj sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4). Potenciálne inhibítory enzýmu CYP2D6 zahŕňajú fluoxetín, paroxetín, chinidín a terbinafín. Pri súbežnom užívaní s chinidínom sa koncentrácie dextrometorfánu v plazme zvýšili až 20-násobne, čo zvýšilo nežiaduce účinky lieku na CNS.

Amiodarón, flekainid a propafenón, sertralín, bupropión, metadón, cinakalcet, haloperidol, perfenazín aj tioridazín majú tiež podobné účinky na metabolizmus dextrometorfánu. Ak je súbežné užívanie inhibítorov CYP2D6 a dextrometorfánu nevyhnutné, je potrebné pacienta sledovať a v prípade potreby znížiť dávku dextrometorfánu.

Ak sa dextrometorfán užíva v kombinácii so mukolytikami u pacientov s už existujúcim ochorením pľúc, ako je cystická fibróza a bronchiektázia, u ktorých sa prejavuje nadmerná tvorba hlienu, oslabený reflex kašľa môže viesť ku (závažnej) kumulácii hlienu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Paracetamol prechádza placentárnou bariérou. Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu paracetamolu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky.

Vzhľadom na vazokonstrikčné vlastnosti fenylefrínu sa užívanie lieku PARALEN GRIP chrípka a kašeľ počas gravidity neodporúča.

Štúdie na zvieratách týkajúce sa reprodukčnej toxicity nepreukazujú, že dextrometorfán predstavuje potenciálne riziko pre ľudí.

Vysoké dávky dextrometorfánu však môžu spôsobiť respiračnú depresiu u novorodencov, aj v prípade, ak sa podávajú počas krátkej doby.

Dojčenie

PARALEN GRIP chrípka a kašeľ je počas dojčenia kontraindikovaný, keďže nemožno vylúčiť respiračnú depresiu u dieťaťa.

Fertilita

Štúdie chronickej toxicity paracetamolu u zvierat preukázali výskyt atrofie semenníkov a inhibíciu spermatogenézy, relevancia tohto nálezu u človeka však nie je známa.

Nie sú dostupné žiadne predklinické a klinické údaje týkajúce sa fertility pre dextrometorfán a fenylefrín.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PARALEN GRIP chrípka a kašeľ má vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Pacienti by mali byť upozornení, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov, ak sa u nich vyskytnú nežiaduce účinky ako točenie hlavy, závrat a mydriáza. Toto riziko sa zvyšuje, ak sa liek užíva v kombinácii s alkoholom (pozri časť 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa v terapeutických dávkach vyskytujú len zriedkavo a s miernym klinickým priebehom.

Pri poruchách krvi a žltacke, uvádzaných medzi nežiaducimi účinkami paracetamolu, nebola vždy preukázaná kauzalita vo vzťahu k paracetamolu.

Fenylefrín môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku sprevádzané bolesťou hlavy, závratom, vracaním, hnačkou, nespavosťou a zriedka palpitáciami. Tieto účinky boli zaznamenané pri užívaní terapeutických dávok fenylefrínu len ojedinele.

Pri vyšších dávkach dextrometorfánu boli pozorované bolesti hlavy, nystagmus a zhoršená výslovnosť.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky rozdelené do skupín podľa terminológie

MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), 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):

Nežiaduce účinky **paracetamolu**:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	poruchy krvného obrazu, (celkový krvný obraz abnormálny), vrátane neutropénie, leukopénie,

		trombocytopénie a agranulocytózy
	neznáme	hemolytická anémia – predovšetkým u pacientov s nedostatkom glukózo-6- fosfátdehydrogenázy v anamnéze
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	anafylaxia (vrátane anafylaktického šoku), kožné alergické reakcie, vyrážka, angioedém Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	pyroglutámová acidóza, u pacientov s predispozičnými faktormi pre depléciu glutatiónu (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy	zriedkavé	nepokoj
Poruchy nervového systému	zriedkavé	bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zriedkavé	nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hepatotoxicita
	neznáme	cytolytická hepatitída, ktorá môže viesť k akútnemu zlyhaniu pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, erytém, žihľavka, fixný liekový exantém (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	nefropatia

Nežiaduce účinky **dextrometorfánu**:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	neznáme	reakcie z precitlivenosti, žihľavka, fixný liekový exantém, angioedém, bronchospazmus, anafylaktická reakcia
Psychické poruchy	časté	zmätenosť
	neznáme	halucinácie, lieková závislosť sa hlásila u jedincov, ktorí zneužívali dextrometorfán
Poruchy nervového systému	veľmi časté	ospalosť, závraty, točenie hlavy
	časté	bolesti hlavy

	neznáme	zhoršená výslovnosť, dystónia najmä u detí, nystagmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nevoľnosť, vracanie, zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	kožné reakcie ako je vyrážka so svrbením
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únavu, malátnosť

Nežiaduce účinky **fenylefrínu**:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Psychické poruchy	zriedkavé	nervozita
Poruchy nervového systému	časté	bolesti hlavy, závraty (točenie hlavy), nespavosť
	neznáme	nepokoj, úzkosť, asténia, konvulzie (kŕče), parestézia, tras
Poruchy oka	neznáme	bolesť oka, pichanie v očiach, rozmazané videnie, fotofóbia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi zriedkavé	palpitácia, srdcové zlyhanie (súvisiace s ochorením srdca), infarkt myokardu, bolesť na hrudi
	neznáme	arytmia, tachykardia, reflexná bradykardia
Poruchy ciev	veľmi zriedkavé	zvýšenie krvného tlaku
	neznáme	vazokonstrikcia so zníženým prietokom krvi do životne dôležitých orgánov (najpravdepodobnejšie sa vyskytuje u pacientov s hypovolémiou), pocit chladu v periférnej oblasti, krvácanie do mozgu (zvyčajne pri vysokých dávkach alebo u citlivých osôb)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi zriedkavé	nauzea, vracanie, hnačka
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	retencia moču
Psychické poruchy	neznáme	psychické poruchy, halucinácie
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	hyperglykémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	dyspnoe, respiračná tieseň, pľúcny edém (zvyčajne pri vysokých dávkach alebo u citlivých osôb)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	bledosť, piloerekcia, hyperhidróza, erytém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	neznáme	hypokaliémia, metabolická acidóza, zvýšený srdcový výdaj

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

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

Symptómy

Do 24 hodín sa môže objaviť nauzea, vracanie, anorexia, bledosť, letargia a potenie. Bolesť v bruchu môže byť prvým príznakom poškodenia pečene a vzniká v priebehu prvých 24 hodín od predávkovania paracetamolom. Môže vzniknúť pečenná cytolýza, ktorá môže viesť k zlyhaniu pečene, gastrointestinálnemu krvácaniu, encefalopatii, diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, kóme až smrti. Komplikácie zlyhania pečene predstavujú metabolická acidóza, edém mozgu, krvácavé prejavy, hypoglykémia, hypotenzia, infekcia a renálne zlyhanie. 12 až 48 hodín po akútnom predávkovaní sa zvyšujú hladiny pečenných transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubínu spolu s poklesom hladiny protrombínu. Predĺženie protrombínového času je indikátorom zhoršenia funkcie pečene a preto sa odporúča jeho monitorovanie. Pacienti, vrátane starších osôb a detí, ktorí užívajú induktory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, barbituráty, rifampicín) alebo majú v anamnéze abúzus alkoholu, sú náchylnejší na poškodenie pečene. K akútnemu renálnemu zlyhaniu môže dôjsť aj bez prítomnosti závažného poškodenia pečene. Inými prejavmi intoxikácie sú poškodenie myokardu, pankreatitída a pancytopenia.

Liečba

Je nutná hospitalizácia. Vyvolanie vracania, výplach žalúdka, najmä ak sa paracetamol užil pred menej ako 4 hodinami, potom je nutné podať metionín (2,5 g p.o.), ďalej sú vhodné podporné opatrenia. Podanie aktívneho uhlia je z dôvodov zníženia gastrointestinálnej absorpcie sporné. Odporúča sa monitorovanie plazmatickej koncentrácie paracetamolu po 4 hodinách alebo neskôr po požití (skôr merané koncentrácie sú nespoľahlivé). Špecifické antidotum acetylcysteín je nutné podať do 8 – 15 hodín po otrave, priaznivé účinky sa však pozorovali aj pri neskoršom podaní. Acetylcysteín sa väčšinou podáva dospelým a deťom i.v. v 5 % glukóze v počiatočnej 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. hodiny od začiatku terapie. Acetylcysteín je možné podať aj p.o. do 10 hodín od požitia toxikkej dávky paracetamolu v dávke 70 – 140 mg/kg 3 krát denne. Pri veľmi ťažkých otravách je možná hemodialýza či hemoperfúzia.

Fenylefrín

Predávkovanie fenylefrínom môže spôsobiť podráždenosť, bolesť hlavy, zvýšenie tlaku krvi a niekedy poruchy srdcového rytmu. Tiež môže vyvolať nauzeu a vracanie. Liečba má byť symptomatická v súlade s klinickými prejavmi.

Očakávané symptómy predávkovania fenylefrínom sú symptómy nadmernej sympatomimetickej stimulácie, ktoré zahŕňajú účinky na kardiovaskulárny systém, ako je hypertenzia (nasledovaná zlyhaním ľavej komory alebo pľúcnym edémom, najmä u detí, alebo krvácaním do mozgu), ischemia myokardu, znížený prietok krvi do životne dôležitých orgánov, pravdepodobne so zníženou perfúziou obličiek a zníženým výdajom moču a metabolickou acidózou; môže tiež zvýšiť činnosť srdca v dôsledku zvýšenej periférnej artériovej rezistencie; závažné vazokonstrikčné účinky sú pravdepodobnejšie u pacientov s hypovolémiou a závažnou bradykardiou. Dlhodobé užívanie môže spôsobiť zníženie objemu plazmy.

Dextrometorfán

Symptómy a prejavy

Predávkovanie dextrometorfánom môže byť spojené s nevoľnosťou, závratmi, únavou, vracaním, dystóniou, agitáciou, zmätenosťou, somnolenciou, stuporom, nystagmom, kardiotoxicitou (tachykardia, abnormálne EKG vrátane predĺženia intervalu QTc), ataxiou, toxickou psychózou so zrakovými halucináciami, hyperexcitabilitou (pozri časť 4.8).

V prípade nadmerného predávkovania sa môžu pozorovať nasledujúce príznaky: kóma, útlm dýchania, konvulzie (krče).

V súvislosti s predávkovaním dextrometorfánom sa hlásil sérotonínový syndróm (pozri časť 4.4).

Smrteľné prípady sa hlásili v súvislosti s predávkovaním dextrometorfánom v kombinácii s užívaním iných drog alebo psychoaktívnych látok.

Liečba

– asymptomatickým pacientom, ktorí užili nadmerné dávky dextrometorfánu počas predchádzajúcej hodiny, sa môže podať aktívne uhlie.
– v prípade pacientov, ktorí užili dextrometorfán a majú útlm (sedáciu) alebo sú v kóme, možno zvážiť podanie naloxónu v obvyklých dávkach na liečbu predávkovania opioidmi. Pri záchvatoch sa môžu použiť benzodiazepíny a pri hypertermii v dôsledku sérotonínového syndrómu benzodiazepíny a externé ochladzovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné analgetiká a antipyretiká, anilidy, ATC kód: N02BE51

Účinok lieku PARALEN GRIP chrípka a kašeľ je daný kombináciou analgetického a antipyretického pôsobenia paracetamolu, antitusického účinku dextrometorfánu (dextrometorfánium-bromidu) a dekonjestívneho účinku fenylefrínu (fenylefrínium-chloridu).

Paracetamol pravdepodobne pôsobí inhibíciou syntézy enzýmu cyklooxygenázy na úrovni centrálného nervového systému. Týmto mechanizmom je potlačená produkcia prostaglandínov, ktoré spôsobujú bolesť a horúčku. Doba nástupu analgetického účinku je 1/2 hodiny po perorálnom podaní, maximálny antipyretický účinok je dosiahnutý za 2 – 4 hodiny. Antipyretický a analgetický účinok trvá podľa veľkosti dávky spravidla 4 – 6 hodín po perorálnom podaní. Paracetamol neovplyvňuje glykémiu, je vhodný pre diabetikov. Neovplyvňuje krvnú zrážanlivosť, nemá vplyv na hladinu kyseliny močovej a jej vylučovanie do moču. Paracetamol možno podať vo všetkých prípadoch, kde sú kontraindikované salicyláty.

Dextrometorfánium-bromid je 3-metoxyderivát levorfanolu. Má antitusický účinok, no v terapeutických dávkach nemá žiadne analgetické, dýchanie potláčajúce ani psychomimetické vlastnosti, a preto má malý návykový potenciál. Dextrometorfán vykazuje slabé sérotonergné vlastnosti.

K nástupu účinku dochádza 15 – 30 minút po perorálnom užití a trvanie účinku je približne 3 – 6 hodín.

Fenylefrín je sympatomimetikum, ktoré spôsobuje dekonjestiu hyperemických slizníc bez výrazných ostatných efedrínových účinkov (tachykardia, eufória). Je to selektívny agonista α_1 -adrenergných receptorov, niektorí autori mu prisudzujú tiež slabé agonistické účinky na iné adrenergné receptory.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu a po perorálnom podaní dosahuje maximálnu koncentráciu v krvnej plazme za 0,5 – 2 hodiny. Absolútna biologická

dostupnosť je asi 80 % a nie je závislá na dávke pri normálnych terapeutických dávkach (5 – 20 mg/kg). Nie je viazaný na plazmatické proteíny. Distribučný objem je asi 0,9 l/kg. Biologický polčas v plazme je 1 – 3 hodiny a nie je ovplyvnený vekom. Je metabolizovaný v pečeni a vylučovaný do moču predovšetkým vo forme glukoronidových a sulfátových konjugátov. Pri predávkovaní sa objavuje saturácia hlavného detoxikačného metabolitu N-acetyl-p-benzochinónu konjugáciou s glutatiónom. To vedie k jeho kumulácii a možnému poškodeniu pečene.

Dextrometorfán

Absorpcia

Dextrometorfán sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní a maximálne plazmatické koncentrácie v rozpätí od 5,2 do 5,8 ng/ml po podaní jednej dávky dextrometorfánu 60 mg sa dosiahnu v priebehu 2 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní dávky 50 mg dextrometorfánu sa vypočítal na $7,3 \pm 4,8$ l (priemer $\pm$ štandardná odchýlka/SD).

Biotransformácia

Dextrometorfán podstupuje po perorálnom podaní rýchly a rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého priechodu) v pečeni. U ľudských dobrovoľníkov je hlavným faktorom farmakokinetiky dextrometorfánu geneticky kontrolovaná O-demetylácia (CYD2D6). Vyzerá to tak, že pri tomto oxidačnom procese existujú rôzne fenotypy, čo vedie k veľkým rozdielom vo farmakokinetike medzi jedincami. Nezmetabolizovaný dextrometorfán spolu s tromi demetylovanými dextrometorfánovými metabolitmi morfinanového typu (tiež známe ako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan), boli identifikované vo forme konjugovaných produktov v moči.

Dextrometorfán, ktorý má tiež antitusický účinok, je hlavným metabolitom. U niektorých jedincov metabolizmus postupuje pomalšie a nezmenený dextrometorfán dominuje v krvi aj v moči.

Eliminácia

Podiel renálnej exkrécie (do 48 hodín po perorálnom podaní) sa môže meniť od 20 % do 86 % podanej dávky. Neviazané alebo konjugované metabolity sa vylučujú v moči a iba malý podiel liečiva sa eliminuje v nezmenenej forme.

Menej ako 0,1 % sa zistilo v stolici. Po podaní buď jednej alebo viacerých dávok bol priemerný eliminačný polčas v rozpätí 3,2 až 4 hodín.

Osobitné populácie

Pomalí metabolizéri cez CYP 2D6 (PM) v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi (RM)

Hodnoty C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ sú pre dextrometorfán vyššie u osôb PM ako u osôb RM, t.j. 16 – násobne vyššie pre C_{max} , 150 – násobne pre AUC a 8 – násobne pre $t_{1/2}$ (19,1 v porovnaní s 2,4 hodinami). Hodnoty $t_{1/2}$ sú v niektorých prípadoch osôb PM predĺžené až na 45 hodín.

Fenylefrín je absorbovaný z gastrointestinálneho traktu nepravidelne s významným presystémovým metabolizmom (60 %). Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje medzi 1 až 2 hodinami. Hematoencefalickou bariérou preniká len veľmi malé množstvo podanej dávky. Nebol popísaný žiadny farmakologicky aktívny metabolit fenylefrínu. Biologický polčas eliminácie fenylefrínu je 2 – 3 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje týkajúce sa bezpečnosti kombinovaného lieku nie sú k dispozícii.

PARACETAMOL

Toxicita paracetamolu bola rozsiahlo študovaná na mnohých zvieracích druhoch.

Akútna toxicita

LD₅₀ per os je u potkana 3,7 g/kg, u myši 338 mg/kg.

Chronická toxicita

V štúdiách subchronickej a chronickej toxicity paracetamolu u laboratórnych potkanov a myší, bolo pozorované poškodenie gastrointestinálneho traktu, zmeny hodnôt krvného obrazu alebo degenerácia parenchýmu pečene a obličiek, vedúca až k nekróze. Tieto zmeny sú dávané do súvislosti ako s mechanizmom účinku, tak s metabolizmom paracetamolu. Metabolity paracetamolu, ktorým sa toxické účinky prisudzujú, a súvisiace zmeny orgánov boli preukázané tiež u človeka. Preto by sa paracetamol nemal užívať dlhodobo a vo vyšších dávkach.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Výsledky genotoxických štúdií s paracetamolom sú nejednoznačné. Účinok paracetamolu je značne závislý od použitej koncentrácie a tiež od spôsobu podania. Kancerogénne pôsobenie paracetamolu bolo pozorované len po podaní vysokých, hepatotoxických dávok. V normálnych terapeutických dávkach nie je užívanie paracetamolu spojené s rizikom genotoxicity a kancerogenity.

Reprodukčná toxicita

Testy na laboratórnych zvieratách neposkytli dôkaz o embryotoxicite alebo fetotoxicite paracetamolu. Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

DEXTROMETORFÁN

Chronická a subchronická toxicita

Štúdie subchronickej a chronickej toxicity vykonané na psoch a potkanoch neodhalili žiadne dôkazy toxických účinkov špecifických pre dextrometorfán.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

Bakteriálny test pre bodové mutácie bol negatívny. Test na chromozómové aberácie bol negatívny. U štrukturálne príbuzných zlúčenín vrátane morfinu, kodeínu, nalbufínu, buprenorfinu, naloxónu, hydromorfonu, levorfanolu a oxykodónu sú k dispozícii prevažne negatívne údaje o genotoxicite a karcinogenite. Celková významnosť dôkazov pre dextrometorfán a jeho štrukturálne analógy sa prikláňa k záveru, že táto trieda zlúčenín založených na fenantréne a predovšetkým dextrometorfán nie sú *in vitro* a *in vivo* genotoxické a pre pacienta nepredstavujú žiadne karcinogénne riziko. Nevykonali sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie tumorogénneho potenciálu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie embryotoxicity, perinatálnej/postnatálnej toxicity a fertility na potkanoch preukázali negatívne výsledky až do dávky 50 mg/kg/deň.

FENYLEFRÍN

Akútna toxicita fenylefrínu (LD_{50}) je 120 mg/kg telesnej hmotnosti u myší, ale 350 mg/kg telesnej hmotnosti u potkanov. Špecifické prejavy toxicity neboli po podaní fenylefrínu u zvierat pozorované. Štúdie genotoxicity s fenylefrínom viedli k nejednoznačným výsledkom. Karcinogénny potenciál nebol u hlodavcov po podaní fenylefrínu pozorovaný. Údaje o reprodukčnej toxicite a fetotoxicite po podaní fenylefrínu zvieratám nie sú k dispozícii. Pre viac informácií pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob, predželatinovaný
kroskarmelóza, sodná soľ
povidón 30
kyselina stearová 50 %

Obalová vrstva:

hypromelóza 2910/5

makrogol 6000

oxid titaničitý (E 171)

simetikónová emulzia SE 4

mastenec

hlinitý lak chinolínovej žlti (E 104)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky uchovávania.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (bezfarebný priehľadný PVC/Al), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 12 a 24 filmom obalených 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

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.

Einsteinova 24

851 01 Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0293/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024