

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parapyrex Combi 500 mg/65 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 65 mg kofeinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé oválné tablety dlouhé 16 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Parapyrex Combi je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako je bolest hlavy včetně migrény, bolest zubů, neuralgie různého původu, menstruační bolest, revmatická bolest např. při osteoartritidě, bolest zad, bolest svalů nebo kloubů a bolest v krku při chřipce nebo akutním zánětu horních cest dýchacích.

Parapyrex Combi má také antipyretické účinky.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí (včetně starších pacientů) a dospívající starší 15 let*

1–2 tablety až 4krát denně dle potřeby s intervalem mezi jednotlivými dávkami alespoň 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná u pacientů s tělesnou hmotností 34–60 kg, dvě tablety u pacientů s tělesnou hmotností nad 60 kg

Maximální jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (2 tablety), maximální denní dávka je 4 g paracetamolu (8 tablet). Při dlouhodobé léčbě (více než 10 dní) denní dávka nesmí překročit 2,5 g paracetamolu.

*Pediatrická populace: 12–15 let*

1 tableta až 3krát denně dle potřeby s intervalem mezi jednotlivými dávkami alespoň 6 hodin. Maximální jednotlivá dávka je 1 tableta. Maximální denní dávka jsou 3 tablety v průběhu 24 hodin. Tento léčivý přípravek není vhodný pro děti do 12 let.

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná následující úprava dávkování:

- při glomerulární filtraci 50–10 ml/min se užívá 1 tableta každých 6 hodin;
- při glomerulární filtraci nižší než 10 ml/min se užívá 1 tableta každých 8 hodin.

### *Porucha funkce jater*

Pacienti s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater smí tento léčivý přípravek užívat s opatrností. Pacienti se závažnou poruchou funkce jater nesmí užívat tento léčivý přípravek.

### Způsob podání

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažná porucha funkce jater
- akutní hepatitida
- závažná hemolytická anemie

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a u pacientů dlouhodobě užívajících vysoké dávky paracetamolu se doporučuje pravidelné sledování funkce jater. Nebezpečí předávkování je vyšší u pacientů s poškozením jater alkoholem.

Paracetamol může být již v dávkách nad 6–8 g denně hepatotoxický. Podle zkušeností po uvedení paracetamolu na trh může k hepatotoxicitě také dojít při užívání nižších dávek nebo při krátkodobé léčbě u pacientů bez předchozí poruchy funkce jater, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické látky (viz bod 4.5). Dlouhodobá nadměrná konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Nejvyšší riziko je u chronických alkoholiků s krátkodobou abstinencí (12 hodin).

Při léčbě přípravkem Parapyrex Combi se nesmí konzumovat alkohol.

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

Opatrnost je potřebná také u pacientů s poruchou funkce ledvin; doporučuje se postupná úprava dávky (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě přípravkem Parapyrex Combi nelze vyloučit selhání ledvin.

Paracetamol má být užíván se zvýšenou opatrností při deficitu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy a u pacientů s hemolytickou anemií.

Parapyrex Combi není určen pro děti do 12 let.

Případy poruchy funkce jater/selhání jater byly hlášeny u pacientů s nedostatečnými hladinami glutathionu, jako jsou pacienti, kteří jsou vážně podvyživení, anorektičtí, mají nízký index tělesné hmotnosti nebo jsou těžcí chroničtí uživatelé alkoholu.

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

Během léčby přípravkem Parapyrex Combi se nemá konzumovat nadměrné množství kávy nebo čaje, protože může způsobit pocit napětí a podrážděnosti.

Pacienti mají být upozorněni, aby nepřekračovali doporučené dávkování a neužívali jiné přípravky obsahující paracetamol.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

##### Paracetamol

Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena *metoklopramidem* nebo *domperidonem* a snížena *kolestyraminem*.

Současné dlouhodobé užívání paracetamolu a *kyseliny acetylsalicylové* nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků může vést k poškození ledvin.

Současné užívání léků, které zpomalují vyprazdňování žaludku, jako je *propanthelinium*, může vést k pomalejší absorpci a zpožděnému účinku paracetamolu.

Antikoagulační účinek *warfarinu* nebo *jiných kumarinových derivátů* může být zesílen spolu se zvýšeným rizikem krvácení při dlouhodobém pravidelném každodenním užívání paracetamolu. Občasné užívání nemá signifikantní vliv.

*Hepatotoxické látky* mohou zvýšit riziko akumulace a předávkování paracetamolem.

Paracetamol zvyšuje plazmatické hladiny *kyseliny acetylsalicylové* a *chloramfenikolu*.

*Probenecid* a *salicylamid* ovlivňují vylučování a koncentraci paracetamolu v plazmě.

Současné užívání *induktorů jaterních enzymů*, například barbiturátů, inhibitorů monoaminoxidázy, tricyklických antidepresiv, třezalky tečkované, antiepileptik (kromě glutetimidu, fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu) a *rifampicinu* – dávky paracetamolu, které jsou jinak bezpečné, mohou vést k poruše funkce jater. Totéž se vztahuje na nadměrnou konzumaci *alkoholu*.

U pacientů se současnou léčbou paracetamolem a lamotriginem byla hlášena snížená účinnost *lamotriginu* se zvýšenou jaterní clearance.

Současné podávání paracetamolu a *isoniazidu* může zvýšit riziko hepatotoxicity.

Při současném užívání paracetamolu a *zidovudinu* byl hlášen vývoj neutropenie a hepatotoxicity. Parapyrex Combi se má užívat po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Při současném podávání paracetamolu s *flukloxacilinem* je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné užívání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

##### Kofein

Současné užívání *klozapinu* a kofeinu může vést ke zvýšené toxicitě klozapinu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Epidemiologické studie prováděné během těhotenství neprokázaly škodlivé účinky paracetamolu a kofeinu užívaného v doporučených dávkách.

Kombinace paracetamolu s kofeinem není doporučena k užívání během těhotenství z důvodu zvýšení rizika spontánních potratů spojených s nadměrnou konzumací kofeinu.

Parapyrex Combi se nedoporučuje užívat během těhotenství.

### Kojení

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v množstvích, která nejsou klinicky významná. Paracetamol ani jeho metabolity nebyly v moči kojence prokázány. Patologické změny u kojenců nebyly hlášeny.

Kofein je vylučován do mateřského mléka a může mít stimulační účinek na kojené dítě, ale významná intoxikace nebyla prokázána. Parapyrex Combi se nedoporučuje užívat během kojení.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné relevantní údaje.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Parapyrex Combi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Pokud je paracetamol užíván v doporučených dávkách, nežádoucí účinky jsou vzácné.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny v souladu s terminologií MedDRA podle frekvence výskytu za užití následujícího pravidla: vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### **Paracetamol**

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Vzácné:* poruchy krevních destiček, poruchy kmenových buněk, hemolytická anemie

#### Poruchy metabolismu a výživy

*Není známo:* metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

#### Srdeční poruchy

*Vzácné:* edém

#### Poruchy oka

*Vzácné:* abnormální vidění

#### Cévní poruchy

*Vzácné:* edém

#### Poruchy imunitního systému

*Vzácné:* alergie (kromě angioedému), anafylaktická reakce

#### Psychiatrické poruchy

*Vzácné:* deprese, zmatenost, halucinace

#### Poruchy nervového systému

*Vzácné:* třes, bolest hlavy

#### Gastrointestinální poruchy

*Vzácné:* krvácení, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Vzácné:* abnormální jaterní testy, selhání jater, jaterní nekróza, ikterus

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Vzácné:* svědění, vyrážka, pocení, purpura, angioedém, kopřivka, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Vzácné:* vertigo, nauzea, horečka, sedace

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Vzácné:* bronchospasmus u pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné NSAID

#### **Kofein**

##### Poruchy nervového systému

*Není známo:* nervozita, závrať

Pokud je přípravek kombinován s kofeinem v potravě, zvyšuje se pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků kofeinu jako je nespavost, neklid, úzkost, podrážděnost, bolest hlavy, gastrointestinální podráždění (nauzea) a palpitate.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování je nezbytná okamžitá lékařská pomoc, a to i v případě, že nejsou přítomny žádné významné časné příznaky.

##### Příznaky

Předávkování již relativně nízkými dávkami paracetamolu (8–15 g v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta) může mít za následek závažnou poruchu funkce jater a někdy akutní renální tubulární nekrózu.

Příznaky předávkování paracetamolem mohou v prvních 24 hodinách zahrnovat nauzeu, zvracení, letargii, ztrátu chuti k jídlu a pocení. Bolest břicha může být prvním příznakem selhání jater a může se objevit 12–24 hodin po požití léku. Komplikaci selhání jater představuje metabolická acidóza, edém mozku, krvácení, hypoglykémie, hypotenze, infekce a renální selhání. K akutnímu selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou může dojít i v případě absence závažné poruchy funkce jater. Byla hlášena pankreatitida a srdeční arytmie. Při těžké otravě může selhání jater vést k encefalopatii, kómatu až ke smrti.

Jedním z ukazatelů poruchy funkce jater je prodloužený protrombinový čas, a proto se doporučuje jej sledovat. Pacienti užívající inductory enzymů (karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo s nadměrnou konzumací alkoholu v anamnéze jsou více náchylní k poškození jater.

##### Postup léčby

Okamžitá hospitalizace je nutností. U pacientů, kteří požíli paracetamol v předešlých 4 hodinách, se indikuje vyvolání zvracení a výplach žaludku. Poté je nutné podat methionin (2,5 g perorálně) nebo

specifické antidotum. Léčba aktivním uhlím ke snížení gastrointestinální resorpce je sporná. Doporučuje se sledování plazmatické koncentrace paracetamolu. Specifické antidotum N-acetylcystein je nutno podat do 8–15 hodin po předávkování paracetamolem. Po uplynutí této doby klesá progresivně jeho účinnost, ale N-acetylcystein může poskytnout určitý přínos až do 24 hodin a možná i poté. N-acetylcystein se podává dospělým i dětem *i.v.* v 5% infuzi glukózy s počáteční dávkou 150 mg/kg po dobu 15 minut. Poté následuje kontinuální infuze 50 mg/kg N-acetylcysteinu v 5% roztoku glukózy po dobu 4 hodin. Dále se má podat kontinuální infuze 100 mg/kg N-acetylcysteinu během následujících 16–20 hodin. N-acetylcystein lze také podat perorálně, 70–140 mg/kg třikrát denně během 10 hodin po předávkování paracetamolem. V případě velmi těžké intoxikace je možná hemodialýza nebo hemoperfúze.

Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest v epigastriu, zvracení, diurézu, tachykardii nebo srdeční arytmií, stimulaci CNS (nespavost, neklid, excitace, bolest hlavy, třes, nervozita, podrážděnost a křeče).

Je však třeba si uvědomit, že klinicky významné symptomy předávkování kofeinem z tohoto přípravku by byly spojeny s vážnou jaterní toxicitou požitého paracetamolu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: paracetamol, kombinace kromě psycholeptik, ATC kód: N02BE51

#### Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum bez protizánětlivého účinku a s dobrou gastrointestinální snášenlivostí. Je vhodný pro dospělé i pro pediatrickou populaci. Mechanismus účinku je pravděpodobně podobný acetylsalicylové kyselině a spočívá v inhibici prostaglandinů v centrálním nervovém systému.

Absence periferní inhibice prostaglandinů zajišťuje důležité farmakologické vlastnosti paracetamolu, jako je udržování ochranných prostaglandinů v gastrointestinálním traktu. Paracetamol je proto vhodný zejména u pacientů s anamnézou onemocnění nebo u pacientů užívajících jiné léky, u kterých je periferní inhibice prostaglandinů nežádoucí (např. u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo u starších pacientů).

Vzhledem k tomu, že paracetamol neovlivňuje glykemii, je vhodný i pro pacienty s diabetem. V průběhu krátkodobé léčby neovlivňuje krevní srážlivost (dávky 2 g paracetamolu denně) ani hladinu nebo vylučování kyseliny močové. Paracetamol je možno podávat ve všech případech, kdy jsou kontraindikovány salicyláty.

Analgetický účinek paracetamolu po jednorázovém podání 0,5–1 g trvá 3–6 hodin, antipyretický účinek trvá 3–4 hodiny. Oba účinky jsou srovnatelné s kyselinou acetylsalicylovou podanou ve stejných dávkách.

#### Kofein

Kofein zvyšuje analgetický účinek paracetamolu stimulací centrálního nervového systému a může tak zmírnit depresi, která je často s bolestí spojená.

Metaanalýza 30 klinických studií s analgetiky a kofeinem, které zahrnovaly 6 studií s různými dávkami paracetamolu a kofeinu, ukázala, že kombinace paracetamolu a kofeinu je 1,37krát účinnější než samotný paracetamol ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Paracetamol

Paracetamol je rychle a téměř úplně absorbován z gastrointestinálního traktu.

Koncentrace v plazmě dosáhla maxima po 0,5 hodiny po perorálním podání. Biologický poločas v plazmě po perorálním podání je 1–4 hodiny (průměr 2,3 hodiny). U závažné poruchy funkce jater je prodloužen až na 5 hodin. I když se u poruchy funkce ledvin poločas neprodlužuje, vylučování ledvinami je omezené a je proto doporučeno redukovat dávky paracetamolu. Při terapeutických koncentracích je vazba na plazmatické bílkoviny minimální. Paracetamol je metabolizován v játrech a je vylučován ledvinami v podobě glukuronidových a sulfátových konjugátů. Méně než 5 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné podobě.

Paracetamol prochází přes placentární bariéru a je vylučován do mateřského mléka.

### Kofein

Kofein je po perorálním podání rychle absorbován a je distribuován do tělesných tkání. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo do jedné hodiny po perorálním podání. Poločas v plazmě po perorálním podání je přibližně 4,9 hodiny. Kofein je téměř úplně metabolizován v játrech prostřednictvím oxidace a demethylace na různé xanthinové deriváty, které jsou vylučovány močí.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita paracetamolu byla studována u mnoha živočišných druhů. Preklinické studie u potkanů a myši ukázaly hodnoty LD<sub>50</sub> 3,7 g/kg, respektive 388 mg/kg po podání jednorázové perorální dávky. U těchto druhů se chronická toxicita, která mnohonásobně překračuje terapeutické dávky u člověka, projevuje jako degenerace a nekróza jater, ledvin nebo lymfatické tkáně a abnormality krevního obrazu. Metabolity, které jsou považovány za odpovědné za tyto účinky, byly stanoveny i u člověka. Paracetamol se proto nemá užívat dlouhodobě a ve vysokých dávkách. Při normálních terapeutických dávkách není paracetamol spojován s nebezpečím genotoxicity a kancerogenity. Neexistuje žádný důkaz embryotoxicity a fetotoxicity paracetamolu ve studiích s laboratorními zvířaty.

Léčivé látky se klinicky používají po mnoho let.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

předbobtnalý kukuřičný škrob  
povidon K 25  
sodná sůl kroskarmelosy  
mikrokrystalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
magnesium-stearát

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

5 let

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr, krabička a příbalová informace

Velikost balení: 10, 12, 20, 24, 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dr. Max Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

07/306/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 7. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 12. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 3. 2025