

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PARALEN GRIP chřipka a kašel 500 mg/15 mg/5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje paracetamol 500 mg, dextromethorphan hydrobromidum monohydricum 15 mg, phenylephrin hydrochloridum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: žluté podlouhlé bikonvexní potahované tablety o rozměrech 19,1 mm x 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba chřipky a akutních zánětů horních cest dýchacích při současném výskytu následujících příznaků: horečka, bolest hlavy, bolesti svalů a kloubů, bolest v krku, dráždivý, suchý kašel, akutní rinitida nebo sinusitida s kongescí sliznic horních cest dýchacích.

Přípravek je určen pro dospělé a dospívající od 12 let s tělesnou hmotností nad 40 kg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších osob) a dospívající starší 15 let

Užívají se 1–2 tablety podle potřeby až 4× během 24 hodin s časovým odstupem nejméně 4 hodiny.

Jednu tabletu je vhodné podávat u osob s tělesnou hmotností do 60 kg, osoby s tělesnou hmotností nad 60 kg mohou užívat až 2 tablety v jedné dávce.

Nejvyšší jednotlivá dávka jsou 2 tablety (1 g paracetamolu). Maximální denní dávka, která nesmí být během 24 hod překročena je 8 tablet (4 g paracetamolu a 120 mg dextromethorfanu).

Dospívající od 12 do 15 let s tělesnou hmotností nad 40 kg

Užívá se 1 tableta podle potřeby v časovém odstupu nejméně 4–6 hodin.

Maximální denní dávka je 6 tablet (3 g paracetamolu).

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro děti do 12 let a dospívající s tělesnou hmotností do 40 kg.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

viz bod 4.4

Při glomerulární filtraci nad 50ml/min není nutné dávku ani interval mezi dávkami upravovat. Při glomerulární filtraci 50–10 ml/min lze podat maximálně 500 mg paracetamolu každých 6 hodin, při glomerulární filtraci menší než 10 ml/min lze podat maximálně 500 mg paracetamolu každých 8 hodin.

Pacienti se sníženou funkcí jater

Při stabilizované chronické hepatální insuficienci paracetamol obvykle nevyvolává poškození jater, pokud je podáván ve výše uvedeném dávkování. Přesto je vhodné u těchto pacientů nepodávat dávky maximální a dodržovat interval mezi jednotlivými dávkami minimálně 6 hodin.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají v celku a zapíjejí se tekutinou. Jestliže se během léčby objeví zažívací obtíže, přípravek by se měl užívat během jídla. Obvyklá délka léčby je 3–5 dní.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater, akutní selhání jater.
- Kašel s nadměrnou tvorbou hlenu.
- Arteriální hypertenze, závažné kardiovaskulární onemocnění (např. ischemická choroba srdeční, angina pectoris).
- Hypertyreóza.
- Diabetes mellitus.
- Glaukom s úzkým úhlem.
- Léčba inhibitory MAO a období minimálně 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5).
- Léčba tricyklickými antidepresivy, betablokátory (viz bod 4.5).
- Současné užívání jiných sympatomimetik (např. fenypropanolamin, pseudoefedrin, oxymetazolin, efedrin, methylenidát) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba upozornit, aby neužívali současně jiné léčivé přípravky proti chřipce a nachlazení nebo dekonstanty, jiná sympatomimetika a jiné léčivé přípravky obsahující paracetamol.

Přípravek PARALEN GRIP chřipka a kašel má být používán u pacientů s mírnou až středně těžkou hepatocelulární insuficiencí pouze na doporučení lékaře.

Při podávání paracetamolu nemocným se změnami jaterních funkcí a pacientům, kteří užívají dlouhodobě vyšší dávky paracetamolu, se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. Se stoupající dávkou a délkou léčby se výrazně zvyšuje nebezpečí závažných hepatotoxických účinků. Nebezpečí předávkování je vyšší u pacientů s onemocněním jater.

Na základě postmarketingových zkušeností s používáním paracetamolu vyšlo najevo, že hepatotoxicita paracetamolu se může vyskytnout i při použití terapeutických dávek, zejména při použití dávky 4 g denně (maximální terapeutická dávka), při krátkodobém použití a u pacientů bez předchozího poškození jaterních funkcí. Poškození jater může nastat při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol nebo jsou současně podávány inductory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické látky (viz bod 4.5). Dlouhodobá konzumace alkoholu výrazně zvyšuje riziko paracetamolové hepatotoxicity, přičemž největší riziko se týká chronických alkoholiků, kteří před užitím paracetamolu krátkodobě abstinují (12 h). Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje.

Přípravek PARALEN GRIP chřipka a kašel má být používán se zvýšenou opatrností při deficitu enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, u pacientů s benigní hyperplazií prostaty, hemolytickou

anemií, astma bronchiale, nemocných s kardiovaskulárním onemocněním, s Gilbertovým syndromem a u nemocných s renálním poškozením (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.

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.

Při terapii perorálními antikoagulancii a při současném dlouhodobém podávání vyšších dávek paracetamolu, zvláště v kombinaci s dextropropoxyfenem či kodeinem, je nutná kontrola protrombinového času.

Byly hlášeny případy zneužívání dextromethorfanu a závislosti. Zvláštní opatrnost se doporučuje zejména u dospívajících a mladých dospělých, jakož i u pacientů s anamnézou zneužívání léků nebo psychoaktivních látek.

Závažné kožní nežádoucí účinky:

Při užívání přípravků s obsahem paracetamolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pacienti musí být informováni o příznacích a symptomech a musí pečlivě sledovat výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví příznaky nebo symptomy SJS, TEN nebo AGEP (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), pacienti musí okamžitě přestat užívat přípravek a vyhledat lékařskou pomoc.

Dextromethorfan se metabolizuje cestou jaterního cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Aktivita tohoto enzymu je geneticky podmíněná. Přibližně 10 % obecné populace jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6, u kterých se může objevit výraznější a/nebo prodloužený účinek dextromethorfanu. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP2D6 je proto nutné postupovat opatrně (viz také bod 4.5).

Serotoninový syndrom:

U dextromethorfanu při souběžném podávání serotonergních látek, jako jsou např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), léky, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)), a inhibitory CYP2D6, byly hlášeny serotonergní účinky, včetně rozvoje potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu (viz bod 4.5). Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy. Proto se dextromethorfan nesmí používat s IMAO (viz bod 4.3). U pacientů užívajících jiná serotonergní léčiva se musí používat s opatrností.

Pokud existuje podezření na serotoninový syndrom, je třeba léčbu přípravkem PARALEN GRIP chřipka a kašel ukončit.

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro děti do 12 let a dospívající s tělesnou hmotností do 40 kg.

Přípravek PARALEN GRIP chřipka a kašel obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace:

- IMAO zvyšují účinek fenylefrinu. Použití tohoto léčivého přípravku je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají nebo v posledních dvou týdnech užívali IMAO (viz bod 4.3).
- Fenylefrin může snížit antihypertenzní účinky beta-blokátorů a antihypertenziv, methyldopy a reserpinu. Současné užívání fenylefrinu s těmito léčivými přípravky může způsobit hypertenzní krizi.
- Fenylefrin může zvýšit anticholinergní účinky tricyklických antidepresiv.
- Fenylefrin může interagovat s jinými sympatomimetiky a vazokonstrikčními látkami. (např. fenylpropanolamin, pseudoefedrin, oxymetazolin, efedrin a methylfenidát), což může vést k vazokonstrikci a/nebo hypertenzním krizím. Proto je současné užívání přípravku PARALEN GRIP chřipka a kašel a jiných sympatomimetik kontraindikováno (viz bod 4.3).

Paracetamol

Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem, zatímco chelatační pryskyřice (jako je kolestyramin) může snížit střevní absorpci paracetamolu a potenciálně snížit jeho účinnost, pokud jsou užívány současně. Obecně platí, že mezi užitím pryskyřice a užitím paracetamolu musí být pokud možno interval delší než 2 hodiny.

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo látky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy, např. některá antiepileptika (např. glutethimid, fenobarbital, fenytoin, primidon, karbamazepin, topiramát), barbituráty, inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva, třezalku tečkovanou, rifampicin a alkohol. Indukce metabolismu má za následek zvýšenou produkci hepatotoxického oxidativního metabolitu paracetamolu. Hepatotoxické účinky se projeví, pokud tento metabolit překročí normální vazebnou kapacitu glutathionu.

Antikoagulační efekt warfarinu nebo jiných antagonistů vitamínu K může být zvýšen spolu se zvýšeným rizikem krvácení při dlouhodobém pravidelném denním užívání paracetamolu s těmito přípravky. Uvedené interakce nejsou klinicky signifikantní, pokud je přípravek užíván podle doporučeného dávkování a délky léčby. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K by měli být monitorováni, zda mají adekvátní koagulaci a nemají krvácivé komplikace.

Při souběžném 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).

Probenecid ovlivňuje vylučování a plazmatickou koncentraci paracetamolu.

Při současném užívání paracetamolu a zidovudinu se pozoruje zvýšený sklon k rozvoji neutropenie a hepatotoxicity. Tento lék by proto měl být současně se zidovudinem užíván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika léčby.

Při současném podávání paracetamolu a lamotriginu bylo zjištěno snížení účinnosti lamotriginu při zvýšení jeho jaterní clearance.

Současné dlouhodobé podávání paracetamolu a NSAID (především acetylsalicylové kyseliny) ve vyšších dávkách zvyšuje riziko analgetické nefropatie a dalších renálních nežádoucích účinků.

Současné dlouhodobé užívání paracetamolu a alkoholu může negativně ovlivnit funkci jater. Konzumace alkoholu během léčby paracetamolem vede k tvorbě toxického metabolitu, který vyvolává nekrózu jaterních buněk a může případně vést až k selhání jater.

Fenylefrin

- Současné užívání se srdečními glykosidy zvyšuje riziko poruch srdečního rytmu.

- Současné užívání s vinka-alkaloidy dihydroergotaminem a methylergometrinem se nedoporučuje, protože může zvýšit riziko otravy ergotaminem a vazokonstrikčních účinků.
- Alfa-blokátory používané při hypertenzi nebo benigní hyperplazii prostaty antagonizují účinky alfa receptorů, ale nikoli beta receptorů, a mohou proto zvyšovat riziko hypotenze a tachykardie.
- Fenylefrin může nepříznivě interagovat s vazodilatancii.
- Atropin blokuje reflexní bradykardii způsobenou fenylefrinem a zvyšuje presorickou odpověď na fenylefrin.

Dextromethorfan

Dextromethorfan může zvýšit riziko toxicity serotoninu (serotoninový syndrom), zejména pokud je užíván s jinými serotonergními léky, jako jsou IMAO nebo SSRI. Zvláště předchozí léčba nebo souběžná léčba léky, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou antidepresiva typu IMAO, může mít za následek vznik serotoninového syndromu. (viz body 4.3 a 4.4).

Při současném podávání léčiv tlumících centrální nervový systém může být jejich účinek zesílen. Přípravek nemá být kombinován s expektorancii.

Inhibitory CYP2D6

Dextromethorfan se metabolizuje CYP2D6 a vykazuje výrazný first-pass metabolismus. Souběžné užívání silných inhibitorů enzymu CYP2D6 může zvýšit koncentraci dextromethorfanu v těle na několiknásobek normálních hodnot. To zvyšuje u pacientů riziko toxických účinků dextromethorfanu (agitovanost, zmatenost, tremor, insomnie, průjem a respirační deprese) a vzniku serotoninového syndromu. Mezi silné inhibitory enzymu CYP2D6 patří fluoxetin, paroxetin, chinidin a terbinafin. Při souběžném užívání s chinidinem se plazmatické koncentrace dextromethorfanu zvýšily až 20krát, což zvyšuje nežádoucí účinky přípravku na CNS. Amiodaron, flekainid a propafenon, sertralin, bupropion, methadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin a thioridazin mají také podobné účinky na metabolismus dextromethorfanu. Je-li nutné souběžné užívání inhibitorů CYP2D6 a dextromethorfanu, je potřeba pacienta monitorovat a v případě nutnosti snížit dávku dextromethorfanu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Paracetamol prostupuje placentární bariérou. Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační toxicitu ani na toxický vliv na plod/novorozence. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

Údaje o bezpečnosti dextromethorfanu a fenylefrinu v těhotenství jsou omezené.

Fenylefrin může působit hypertenzi matky nebo omezit cévní zásobení dělohy.

Užívání přípravku PARALEN GRIP chřipka a kašel v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Během krátkodobé léčby paracetamolem není nutno za předpokladu pečlivého sledování kojence přerušit kojení. O podávání dextromethorfanu během kojení nejsou dostupné žádné údaje. Fenylefrin snižuje tvorbu mléka u zvířat, proto jeho užívání není vhodné na počátku laktace, při kojení novorozenců a zejména nedonošenců. Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné údaje o používání kombinovaného přípravku PARALEN GRIP chřipka a kašel během kojení, užívání se nedoporučuje. Je vhodnější volit jednosložkové přípravky, které jsou během kojení ověřeny jako bezpečné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PARALEN GRIP chřipka a kašel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U citlivých pacientů však může vyvolat nežádoucí účinky (bolest hlavy, únavu, malátnost, závrat), které mohou tuto schopnost nepříznivě ovlivnit.

Pokud takové stavy u pacienta nastanou, je třeba se vyvarovat činností vyžadujících rychlé reakce a motorickou koordinaci (např. řízení, obsluha strojů, práce ve výškách atd.).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se při podávání přípravku v doporučených terapeutických dávkách vyskytují zpravidla přechodně a mají mírný klinický průběh.

U poruch krve a žloutenky, uváděných mezi nežádoucími účinky paracetamolu, nebyla vždy prokázána kauzalita ve vztahu k paracetamolu.

Fenylefrin může způsobit zvýšení krevního tlaku provázené bolestí hlavy, závratí, zvracením, průjmem, nespavostí a zřídka palpitacemi. Tyto účinky byly zaznamenány při užívání terapeutických dávek fenylefrinu pouze ojediněle.

Při vyšších dávkách dextromethorfanu byly pozorovány bolesti hlavy, nystagmus a zhoršená výslovnost.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky pro jednotlivé účinné látky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Nežádoucí účinky paracetamolu

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	není známo	anafylaktický šok, angioedém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné	bronchospasmus
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	žloutenka
	není známo	cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vzácné	kožní alergické reakce, vyrážka
	velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), erytém, kopřivka, fixní lékový exantém (viz bod 4.4)

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.

Nežádoucí účinky dextromethorfanu

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	není známo	alergické kožní reakce, jako je vyrážka se svěděním, kopřivka, fixní lékový exantém, angioedém, anafylaxe
Psychiatrické poruchy	časté	zmatenost
	méně časté	zhoršená výslovnost

	není známo	halucinace
Poruchy nervového systému	velmi časté	ospalost, pocit na omdlení, závrať
	časté	bolesti hlavy
	není známo	dystonie, zejména u dětí, nystagmus
Gastrointestinální poruchy	velmi vzácné	zvracení, průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava, malátnost

Nežádoucí účinky **fenylefrinu**

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	velmi vzácné	Palpitace, srdeční selhání (spojené s onemocněním srdce), infarkt myokardu, bolest na hrudi
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	není známo	neklid, úzkost, astenie, křeče, parestezie, třes
Gastrointestinální poruchy	velmi vzácné	zvracení, průjem
Cévní poruchy	velmi vzácné	zvýšení krevního tlaku*
	není známo	vazokonstrikce se sníženým průtokem krve do životně důležitých orgánů (nejpravděpodobněji se vyskytuje u pacientů s hypovolemií), chladné periferie, krvácení do mozku (obecně při vysokých dávkách nebo u citlivých jedinců)
Psychiatrické poruchy	časté	nespavost, závrať (točení hlavy)
	není známo	psychotická porucha, halucinace
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	hyperglykemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	dušnost, dýchací potíže, plicní edém (obecně při vysokých dávkách nebo u citlivých jedinců)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	bledost, piloerectio, hyperhidróza, erytém
Vyšetření	není známo	hypokalemie, metabolická acidóza, zvýšení srdečního výdeje

*U intravenózního podání fenylefrinu může hypertenze vyvolat reflexní bradykardii.

Podrobné nežádoucí účinky vyplývající z interakcí s jinými léčivými přípravky jsou popsány v bodě 4.5.

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

4.9 Předávkování

Paracetamol

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

Do 24 hodin se může objevit nauzea, zvracení, anorexie, bledost, letargie a pocení. Bolest v břiše může být prvním příznakem jaterního poškození, objevuje se během prvních 24 hod. Může vzniknout jaterní cytolýza, která může vést k jaternímu selhání, gastrointestinálnímu krvácení, encefalopatii, kómatu až smrti. Komplikaci selhání jater představují metabolická acidóza, edém mozku, krvácivé projevy, hypoglykémie, hypotenze, infekce a renální selhání. Za 12 až 48 hodin po akutním předávkování se zvyšují hladiny jaterních transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu spolu s poklesem hladiny protrombinu.

Prodlení protrombinového času je indikátorem zhoršení funkce jater, a proto se doporučuje jeho monitorování. Pacienti, včetně starších lidí a dětí, kteří užívají induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo mají abúzus alkoholu v anamnéze, jsou více náchylní k poškození jater. K akutnímu renálnímu selhání může dojít i bez přítomnosti závažného poškození jater. Jinými projevy intoxikace jsou poškození myokardu a pankreatitida a pancytopenie.

Léčení předávkování: Je nutná hospitalizace. Vyvolání zvracení, výplach žaludku, zvl. byl-li paracetamol požit před méně než 4 hodinami, poté je nutné podat methionin (2,5 g p. o.), dále jsou vhodná podpůrná opatření. Podání aktivního uhlí z důvodů snížení gastrointestinální absorpce je sporné. Doporučuje se monitorování plazmatické koncentrace paracetamolu 4 hodiny nebo později po požití (dřívější koncentrace nejsou spolehlivé). Specifické antidotum acetylcystein je nutno podat do 8–15 hodin po otravě, příznivé účinky však byly pozorovány i při pozdějším podání. Acetylcystein se většinou podává dospělým a dětem i. v. v 5% glukóze v počáteční dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti během 15 minut. Potom 50 mg/kg v infuzi 5% glukózy po dobu 4 hodin a dále 100 mg/kg do 16. resp. 20. hodiny od zahájení terapie. Acetylcystein lze podat i p. o. do 10 hodin od požití toxické dávky paracetamolu v dávce 70–140 mg/kg 3krát denně. U velmi těžkých otrav je možná hemodialýza či hemoperfuze.

Fenylefrin

Předávkování fenylefrinem může vyvolat podrážděnost, bolest hlavy, vzestup krevního tlaku, a někdy poruchy srdečního rytmu. Může rovněž vyvolat nauzeu a zvracení. Léčba by měla být symptomatická v souladu s klinickými projevy.

Očekávanými příznaky předávkování fenylefrinem jsou příznaky nadměrné sympatomimetické stimulace, která zahrnuje účinky na kardiovaskulární systém, jako je hypertenze (následovaná selháním levé komory nebo plicním edémem, zejména u dětí, nebo mozkovým krvácením), ischemie myokardu, snížený průtok krve do životně důležitých orgánů pravděpodobně se sníženou renální perfuzí a sníženým výdejem moči a metabolickou acidózou; může také zvýšit práci srdce v důsledku zvýšení periferního arteriálního odporu; závažné vazokonstrikční účinky jsou pravděpodobnější u pacientů s hypovolemií a těžkou bradykardií. Dlouhodobé užívání může způsobit snížení objemu plazmy.

Dextromethorfan

Symptomy:

Předávkování dextromethorfanem může být spojeno s nauzeou, závratí, únavou, zvracením, dystonií, agitovaností, zmateností, somnolencí, stuporem, nystagmem, kardiotoxicitou (tachykardie, abnormální EKG včetně prodloužení intervalu QTc), ataxií, toxickou psychózou s vizuálními halucinacemi, nadměrnou dráždivostí (viz bod 4.8).

V případě masivního předávkování lze pozorovat následující symptomy: kóma, respirační depresi, křeče.

Léčba:

- Asymptomatickým pacientům, kteří užili nadměrné dávky během předcházející hodiny, lze podávat aktivní uhlí.
- U pacientů, kteří užili dextromethorfan a jsou v sedaci či kómatu, lze zvážit podání naloxonu v dávkách obvyklých pro léčbu předávkování opioidy. Lze použít benzodiazepiny u křečí a benzodiazepiny a externí chlazení u hypertermie ze serotoninového syndromu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Účinek přípravku PARALEN GRIP chřipka a kašel je dán kombinací analgetického a antipyretického působení paracetamolu, antitusického účinku dextromethorfanu a dekonjestivního účinku fenylefrinu.

Paracetamol pravděpodobně působí inhibicí enzymu cyklooxygenázy na úrovni centrálního nervového systému. Tímto mechanismem je potlačena produkce prostaglandinů, které způsobují bolest a horečku. Doba nástupu analgetického účinku je 1/2 hodiny po perorálním podání, maximálního antipyretického účinku je dosaženo za 2–4 hodiny. Antipyretický a analgetický účinek trvá podle velikosti dávky zpravidla 4–6 hodin po perorálním podání.

Podstata antitusického účinku **dextromethorfanu** není zcela jasná, je ovšem jisté, že nepůsobí opioidním mechanismem. Jedná se o potlačení kašle centrálním mechanismem, jednou z možností je ovlivnění glutamátových receptorů.

Fenylefrin je sympatomimetikum, které působí dekonstaci hyperemických sliznic bez výrazných ostatních efedrinových účinků (tachykardie, euforie). Je to selektivní agonista $\alpha 1$ -adrenergických receptorů, někteří autoři mu přisuzují také slabě agonizující účinky na jiné adrenergické receptory.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu, vrcholové koncentrace v plasmě je dosaženo za 0,5–2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je asi 80% a není závislá na dávce při normálních terapeutických dávkách (5–20 mg/kg). Není vázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem je asi 0,9 l/kg. Plazmatický poločas kolísá mezi 1–3 hodinami a není ovlivněn věkem. Je metabolizován v játrech a vylučován do moči hlavně jako glukuronidové a sulfátové konjugáty. Při předávkování se objevuje saturace hlavního detoxikačního metabolitu N-acetyl-p-benzochinoniminu konjugací s glutathionem. To vede k jeho kumulaci a možnému poškození jater.

Po perorálním podání podstupuje **dextromethorfan** rychlý a rozsáhlý first-pass metabolismus v játrech. V důsledku presystémového metabolismu má variabilní hodnotu plazmatických koncentrací. V játrech vzniká hlavní a účinný metabolit dexthorfan, který je odpovědný za výraznou část účinku dextromethorfanu. Maximální klinický účinek je možné pozorovat mezi 5. – 6. hodinou od podání. Biologický poločas eliminace je pro dextromethorfan mezi 1,5 až 4 hodinami, pro dexthorfan potom 3,5–6 hodin.

Hlavním určujícím faktorem farmakokinetiky dextromethorfanu u lidských dobrovolníků je geneticky řízená O-demethylace (CYP2D6).

Zdá se, že existují odlišné fenotypy tohoto oxidačního procesu, které mají u různých osob za následek vysoce proměnlivou farmakokinetiku. Nemetabolizovaný dextromethorfan a tři demetylované morfinanové metabolity dexthorfan (také známý jako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan byly identifikovány jako konjugáty v moči.

Hlavní metabolit je dextrořfan, který také působí jako antitusikum. U některých osob metabolismus postupuje pomaleji a v krvi a moči převládá nezměněný dextromethorfan.

Fenylefrin je z trávicího traktu nepravidelně vstřebáván s významným presystémovým metabolismem (60 %). Maximální plazmatické koncentrace dosahuje mezi 1 až 2 hodinami. Hematoencefalickou bariérou proniká jen velmi malé množství podané dávky. Nebyl popsán žádný farmakologicky aktivní metabolit fenylefrinu. Biologický poločas eliminace fenylefrinu je 2–3 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje týkající se bezpečnosti kombinovaného přípravku nejsou k dispozici.

Paracetamol

Toxicita paracetamolu byla rozsáhle studována na mnohých zvířecích druzích.

a) Akutní toxicita

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

b) Chronická toxicita

Ve studiích sub-chronické a chronické toxicity paracetamolu u laboratorních potkanů a myši bylo pozorováno poškození gastrointestinálního traktu, změny hodnot krevního obrazu nebo degenerace parenchymu jater a ledvin vedoucí až k nekróze. Tyto změny jsou dávány do souvislosti jak s mechanismem účinku, tak s metabolismem paracetamolu. Metabolity paracetamolu, kterým se toxické účinky přičítají, a související orgánové změny byly prokázány také u člověka. Proto by se paracetamol neměl užívat dlouhodobě a ve vyšších dávkách.

c) Mutagenní a karcinogenní potenciál

Výsledky genotoxických studií s paracetamolem jsou nejednoznačné. Účinek paracetamolu je značně závislý na použité koncentraci a také na době působení. Kancerogenní působení paracetamolu bylo pozorováno pouze po podání vysokých, hepatotoxických dávek. V normálních terapeutických dávkách není užívání paracetamolu spojeno s rizikem genotoxicity a kancerogenity.

d) Reprodukční toxicita

Studie na laboratorních zvířatech neposkytly důkaz o embryotoxicitě nebo fetotoxicitě paracetamolu.

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

Dextromethorfan

Akutní toxicita – LD₅₀ po per orálním podání u myši 165 mg/kg, u potkana 350 mg/kg a u morčete 366 mg/kg.

Dávky 120 a 150 mg/kg, výrazně převyšující standardní klinickou dávku a podávané per orálně potkanům (samicím a samcům), vedly k výrazným změnám v chování, aniž by byly detekovány jakékoli neuropatologické změny. Studie genotoxicity s dextromethorfanem vedly k negativním výsledkům.

Karcinogenní potenciál nebyl u hlodavců po podání dextromethorphanu pozorován.

Údaje o reprodukční toxicitě a fetotoxicitě po podání dextromethorfanu zvířatům nejsou k dispozici.

Fenylefrin

Akutní toxicita fenylefrinu (LD₅₀) činí 120 mg/kg tělesné hmotnosti u myši, ale 350 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů. Specifické projevy toxicity nebyly u zvířat po podání fenylefrinu pozorovány. Studie genotoxicity s fenylefrinem vedly k nejednoznačným výsledkům. Karcinogenní potenciál nebyl u hlodavců po podání fenylefrinu pozorován.

Údaje o reprodukční toxicitě a fetotoxicitě po podání fenylefrinu zvířatům nejsou k dispozici.
Více informací viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza
předbobtnalý kukuřičný škrob
sodná sůl kroskarmelosy
povidon 30
kyselina stearová 50%

Potahová vrstva:

hypromelosa 2910/5
makrogol 6000
oxid titaničitý (E 171)
simetikonová emulze SE4
mastek
hlinitý lak chinolinové žlutí (E 104)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bezbarvý průhledný PVC/Al), krabička.
Velikost balení: 12 a 24 potahovaných tablet PARALEN GRIP chřipka a kašel.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/618/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 9. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 11. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2025