

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PARAMEGAL 500 MG
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje paracetamol 500 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až nažloutlé mramorované kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, z jedné strany s půlicí rýhou.
Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Horečka, zejména při akutních virových a bakteriálních infekcích, bolesti hlavy, bolesti kloubů a svalů při chřipkových onemocněních, bolesti zubů, neuralgie, bolesti vertebrogenního původu, menstruační bolesti.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dospělí a dospívající od 15 let

Dospělým a dospívajícím od 15 let s tělesnou hmotností 34 – 60 kg se podává 500 mg paracetamolu, u osob s tělesnou hmotností nad 60 kg je vhodná dávka 1000 mg paracetamolu v jedné dávce. Paramegal se podává dle potřeby několikrát denně v časovém odstupu nejméně 4 hodin do maximální denní dávky 4 g (8 tablet) denně. Nejvyšší jednotlivá dávka je 1 g (2 tablety). Při dlouhodobé terapii (nad 10 dnů) nemá denní dávka překročit 2,5 g (5 tablet).

Dospívající ve věku od 12 do 15 let

Dospívajícím ve věku od 12 do 15 let se podává 500 mg paracetamolu v jedné dávce (1 tableta) dle potřeby několikrát denně v časovém odstupu nejméně 4- 6 hodin, přičemž nesmí být překročena celková denní dávka (60 mg/kg/den). Maximální denní dávka je 3 g (6 tablet).

Děti ve věku od 6 do 12 let

Dětem ve věku od 6 do 12 let se podává 250 - 500 mg paracetamolu v jedné dávce (1/2 - 1 tableta) dle potřeby několikrát denně v časovém odstupu nejméně 4 - 6 hodin, přičemž nesmí být překročena celková denní dávka (60 mg/kg/den). Maximální denní dávka je 2 g (4 tablety).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při renální insuficienci je potřebné upravit dávkovací intervaly. Při glomerulární filtraci (GF) nad 50 ml/min není nutné dávku ani dávkovací interval upravit. Při GF 50-100 ml/min je možno podávat 500 mg

každých 6 hodin a při GF nižší než 10 ml/min 500 mg každých 8 hodin. Paracetamol se velmi dobře eliminuje hemodialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se sníženou funkcí jater musí být dávka snížena a interval mezi jednotlivými dávkami prodloužen. U pacientů s těžkou jaterní insuficiencí je PARAMEGAL 500 MG kontraindikován.

Starší pacienti (nad 65 let)

U starších pacientů není třeba zvláštní úprava dávkování přípravku.

Způsob podávání:

Tablety, které je možno dělit i podat rozdrcené, se užívají při jídle nebo před jídlem, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. .

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžké formy hepatální insuficience,
- akutní hepatitida.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku pacientům s deficitem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, hemolytickou anémií a při současném podání léků ovlivňujících játra.

Při renální insuficienci je doporučeno dávkovací interval prodloužit (viz bod 4.2.). Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.

U pacientů se změnami jaterních funkcí a u pacientů dlouhodobě užívajících vyšší dávky paracetamolu se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů.

U pacientů s onemocněním jater je vyšší nebezpečí předávkování.

Užívání vyšších než doporučených dávek může vést k riziku závažného poškození jater.

Pacienty je třeba upozornit, že nemají současně s užíváním tohoto přípravku užívat jiné přípravky obsahující paracetamol.

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.

Jaterní poškození se může vyvinout při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky. Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje.

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

Opatrnost se doporučuje u pacientů se zvýšenou citlivostí na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní antirevmatika (NSA).

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 s 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.

Přípravek není určen pro děti mladší než 6 let nebo s tělesnou hmotností pod 20 kg.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hepatotoxické látky mohou zvyšovat možnost kumulace paracetamolu a předávkování jím.

Paracetamol zvyšuje hladinu kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu v plazmě. Současné dlouhodobé podávání paracetamolu a NSA (především acetylsalicylové kyseliny) ve vyšších dávkách zvyšuje riziko analgetické nefropatie a dalších renálních nežádoucích účinků.

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo léky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy, např. některá antiepileptika (např. glutethimid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon, topiramát), rifampicin, barbituráty, inhibitory MAO, tricyklická antidepresiva, třezalka tečkovaná 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.

Působení cholestyraminu může vést ke zpomalení absorpce paracetamolu, zatímco metoklopramid a domperidon mohou absorpci paracetamolu urychlovat.

Probenecid ovlivňuje vylučování a plazmatickou koncentraci paracetamolu.

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 významné, pokud je přípravek užíván podle doporučeného dávkování a délky léčby. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K by měli být monitorováni z hlediska adekvátní koagulace a možných krvácivých komplikací.

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

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.

Perorální kontraceptiva mohou zvýšit rychlost clearance paracetamolu.

Současné užívání léků a přípravků, které zpomalují vyprazdňování žaludku, jako např. propanthelium, může vést ke zpomalení absorpce a zpoždění nástupu účinku paracetamolu. Paracetamol zvyšuje hladinu kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu v plazmě.

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

Některé zprávy nasvědčují tomu, že isoniazid může zvyšovat hepatotoxický potenciál paracetamolu. V případě současného podávání je třeba bedlivě sledovat klinické a laboratorní známky hepatotoxicity.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na fetoneonatalní toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly in utero vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnižší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnižší možnou frekvencí.

Kojení

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, avšak v množstvích, která nejsou z klinického hlediska významná. Během krátkodobé léčby paracetamolem není nutno za předpokladu pečlivého sledování kojence přerušit kojení. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky u kojenců, dokonce ani při dlouhodobé léčbě paracetamolem s výjimkou jednoho případu výskytu makulopapulárního exantému.

Fertilita Studie chronické toxicity paracetamolu u zvířat prokázaly výskyt atrofie varlat a inhibici spermatogeneze, relevance tohoto nálezu u člověka však není známa.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Paracetamol v terapeutických dávkách vyvolává nežádoucí účinky pouze vzácně nebo velmi vzácně.

Níže jsou shrnuty nežádoucí účinky 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).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné : změny krevního obrazu jako hemolytická anemie, trombocytopenie, agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, a pancytopenie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergické reakce ve formě kožního exantému vedoucí až k anafylaktickému šoku, kdy je nutné terapii okamžitě přerušit.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: u predisponovaných osob bronchospasmus.

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: nauzea, zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz

Velmi vzácné: poškození jater

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: případy závažných kožních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná pustulóza).

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

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

4.9. Předávkování

I když paracetamol představuje relativně bezpečné léčivo, jeho hlavním nebezpečím zůstává akutní intoxikace s poškozením parenchymu jater, která může skončit letálně. Byly publikovány též údaje o toxickém poškození myokardu nebo akutní renální insuficienci bez poškození jater po otravě paracetamolem.

Toxická dávka paracetamolu pro dospělého pacienta je 5-10 g užitých jednorázově, u dětí je to 65 mg/kg jednorázově. Za toxickou se považuje plazmatická hladina 200 mg/l.

Symptomy:

K příznakům předávkování paracetamolem patří: nevolnost, zvracení, průjemy, pocení, bledost, letargie, nechutenství; později (po 12-24 hod.) se mohou objevit příznaky poškození jater (bolesti břicha mohou být jedním z prvních příznaků poškození jater). Komplikacemi hepatálního selhávání jsou: acidóza, edém mozku, krvácivé projevy, hypoglykémie, hypotenze, infekce a renální selhání. Může vzniknout hepatální insuficience, encefalopatie, kóma až smrt.

Prodloužení protrombinového času je indikátorem zhoršení jaterních funkcí, proto se doporučuje jeho monitorování.

Léčba:

Akutní intoxikace má prognózu závislou na celkové požité dávce, rychlosti transportu do zdravotnického zařízení a adekvátní léčbě. V každém případě je třeba provést výplach žaludku s následujícím podáním aktivního uhlí. V našich podmínkách je nejvhodnějším a dostupným antidotem N-acetyl-L-cystein. Podává se perorálně nebo gastrickou sondou v dávce 70-140 mg/kg 3krát denně, nebo formou i.v. infuze v dávce 65-300 mg/kg denně (v 5% glukóze). Léčbu antidotem je třeba zahájit nejpozději do 10 hodin po požití paracetamolu.

U velmi těžkých otrav paracetamolem je na místě hemodialýza nebo hemoperfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika a antipyretika, anilidy

ATC kód: N02BE01

Paracetamol má prakticky shodné antipyretické a analgetické účinky jako kyselina acetylsalicylová. Na rozdíl od ní má pouze minimální efekt na cyklooxygenázu, enzym, který začíná biosyntézu prostaglandinů. Může však modulovat efekt prostaglandinů nepřímo. V experimentu injekční aplikace paracetamolu do 3. mozkové komory zabránil pyretické reakci vyvolané parenterálním podáním bakteriálních pyrogenů, nebo pyretické reakci vyvolané uvolněním endogenních pyrogenů. Antipyretický účinek paracetamolu je zprostředkován pravděpodobně selektivní inhibicí syntézy prostaglandinu E₁, vyvolanou přítomností pyrogenů v přední části hypothalamu.

Analgetický účinek paracetamolu spočívá pravděpodobně v urychlení metabolisme prostaglandinu G₂ (a tím výraznému snížení jeho koncentrace) na prostaglandin H₂. Prostaglandin G₂ je pravděpodobně zodpovědný za vznik bolesti a edému při akutním zánětu. Prostaglandin H₂ nemá vliv na bolest.

Kromě těchto centrálních účinků se paracetamol vyznačuje též periferním efektem, který spočívá v zabránění účinku bradykininu na periferně uložené chemoreceptory.

Analgetický a antipyretický efekt paracetamolu je poměrně krátký a po jednorázové dávce 0,3-1,0 g trvá 3-6 hodin.

Paracetamol potencuje efekt antidiuretického hormonu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Absorpce paracetamolu po perorálním podání dávek do 1 g je rychlá a prakticky kompletní. Biologická dostupnost závisí na podané dávce a roste s jejím zvyšováním.

Při dávkách cca 0,5 g je 60-75% a při dávce 1 g je biologická dostupnost 90%. Vysoké neterapeutické dávky (nad 1 g) se vstřebávají nekompletně s velkou interindividuální variabilitou.

Maximální plazmatické koncentrace 10 až 20 mg/l se dosahují v průběhu 40-120 minut po perorální aplikaci 1 g paracetamolu nalačno. Při podání po jídle se dosahují stejné nebo vyšší hladiny, ale značně rychleji (v průběhu 20 minut). Paracetamol se při podání večer před spaním vstřebává pomaleji a v průběhu prvních 6 hodin se vyloučí o 36% méně než při podání ráno.

Distribuce:

Paracetamol se velmi rychle distribuuje prakticky do všech kompartmentů. Velmi dobře proniká do CNS, kde může vytvářet koncentrace až 3krát vyšší než plazmatické. Koncentrace paracetamolu v slinách a v mateřském mléce jsou prakticky shodné s plazmatickými koncentracemi. Distribuční objem paracetamolu v ustáleném stavu je okolo 1 l/kg.

Paracetamol se velmi málo váže na plazmatické proteiny (asi 11% u dospělých). Metabolity paracetamolu, glukuronid a sulfát, se na plazmatické bílkoviny neváží. Celkový clearance paracetamolu je 19,3 l/hod.

Biotransformace a eliminace:

Paracetamol se velmi intenzivně biotransformuje, přitom kromě konjugace, která je dominantní, přibíhají též oxidativní procesy. Tyto procesy probíhají na cytochromu P-450, přičemž vznikají velmi reaktivní a toxické epoxidové metabolity a N-acetyl-4-benzochinoimin. Tyto metabolity jsou zodpovědné za vysokou hepatotoxicitu především vysokých neterapeutických dávek paracetamolu.

Po podání terapeutických dávek dochází k rychlé biotransformaci intermediárních metabolitů za účasti glutathionu, přitom vznikají merkapturové kyseliny, které se vylučují močí. Glutathion-transferáza je však saturabilní enzymatický systém. Při vysokém přísunu toxických epoxidů není tento systém schopen je inaktivovat a tak dochází k jejich kovalentní vazbě na orgány hepatocytů, což v konečném důsledku vede k poškození jater.

Přibližně 85% podané dávky paracetamolu se vyloučí močí za 24 hodin po podání a z toho 1-4% v nezměněné formě, 20-30% jako sulfát, 40-60% jako glukuronid, 5-19% jako 3-methoxysulfát a 5-10% jako merkapturové kyseliny nebo konjugáty s cysteinem. Po podání vysokých neterapeutických dávek výrazně roste podíl metabolitů ve skupině merkapturových kyselin a konjugátů s cysteinem. Biologický poločas paracetamolu je značně variabilní, 1,9-2,2 hodiny.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Při pokusech na zvířatech týkajících se akutní, subchronické a chronické toxicity u potkanů a myši byly prokázány gastrointestinální léze, změny krevního obrazu, degenerativní změny jaterního a ledvinového parenchymu a stejně tak i nekróza. Základ těchto změn je na jedné straně v mechanismu účinku a na druhé straně v metabolismu paracetamolu. Ty metabolity, které pravděpodobně jsou příčinou toxického působení a z toho pocházejících následných změn na orgánech, byly nalezeny i u lidí. Během dlouhodobého podávání (tj. až 1 rok) maximálních terapeutických dávek byla také v ojedinělých případech pozorována reverzibilní chronická agresivní žloutenka. U subtoxických dávek se mohou objevit po 3týdenním podávání příznaky intoxikace. Proto se nemá paracetamol podávat delší dobu a ve vysokých dávkách. V četných prováděných

studiích není uváděna evidence pro relevantní genotoxické riziko paracetamolu při terapeutických dávkách, tj. v netoxickém rozmezí.

Z dlouhodobých studií u potkanů a myši nejsou žádné podklady pro relevantní tumorogenní efekt při nehepatotoxickém dávkování paracetamolu.

Paracetamol prostupuje placentou.

Ze studií na zvířatech a ze zkušeností u lidí nedochází k poškození lidského zárodku.

Bezpečnost přípravku byla ověřena dostatečně dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, povidon 25

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

blistr (AL/průhledný bezbarvý PVC), krabička

Velikost balení:

10, 20, 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/494/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.8.1996

Datum posledního prodloužení registrace: 20.4.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 1. 2025