

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma 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 s délkou 16 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma 500 mg/65 mg se používá k symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako je bolest hlavy včetně migrény, bolest zubů, neuralgie různého původu, menstruační bolest, revmatická bolest zejména při osteoartróze, bolest zad, bolest svalů nebo kloubů a bolest v krku při chřipce nebo akutním zánětu horních cest dýchacích.

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma 500 mg/65 mg má také antipyretické účinky.

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma 500 mg/65 mg je indikován k léčbě dospělých a dětí od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů) a dospívající starší 15 let

1–2 tablety až 4krát denně podle potřeby s intervalem mezi jednotlivými dávkami minimálně 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná pro pacienty s tělesnou hmotností 34–60 kg; dvě tablety pro pacienty s tělesnou hmotností nad 60 kg. Maximální jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (dvě tablety), maximální denní dávka jsou 4 g paracetamolu a 0,52 g kofeinu (8 tablet). Při dlouhodobé léčbě (více než 10 dní) nemá denní dávka překročit 2,5 g.

Dospívající: 12–15 let

1 tableta podle potřeby až 3krát denně s intervalem mezi jednotlivými dávkami minimálně 6 hodin. Maximální jednotlivá dávka je jedna tableta. Maximální denní dávka jsou 3 tablety v průběhu 24 hodin.

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje dětem do 12 let.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin se musí před zahájením léčby poradit s lékařem. Omezení pro tuto

skupinu pacientů jsou dána přítomností paracetamolu v přípravku.

Při renální insuficienci 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 poruchou funkce jater se musí před zahájením léčby poradit s lékařem. Omezení pro tuto skupinu pacientů jsou dána přítomností paracetamolu v přípravku.

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater mají tento léčivý přípravek užívat s opatrností. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmějí tento léčivý přípravek užívat.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Doporučuje se užívat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu.

Doporučená dávka se nemá překračovat.

Časový odstup mezi jednotlivými dávkami musí být minimálně 4 hodiny.

Léčba nemá trvat déle než 7 dní. Pokud během této doby nedojde k účinné úlevě od bolesti, pacienta je třeba poučit, aby navštívil lékaře.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžká porucha funkce jater,
- akutní hepatitida,
- těžká hemolytická anemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje paracetamol. Pacienty je třeba upozornit, aby nepřekračovali doporučené dávkování a neužívali jiné přípravky obsahující paracetamol. Současné užívání s jinými přípravky obsahujícími paracetamol může vést k předávkování.

Předávkování paracetamolem může způsobit selhání jater, které může vyžadovat transplantaci jater nebo vést k úmrtí. Onemocnění jater zvyšuje riziko poškození jater v souvislosti s paracetamolem.

Při léčbě přípravkem Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma se nesmí konzumovat alkohol.

U dávek převyšujících 6 g denně může být paracetamol hepatotoxický. Hepatotoxicita paracetamolu se může objevit i při užívání nižších dávek, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické látky. Dlouhodobé nadměrné užívání alkoholu výrazně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Pacienti s diagnostikovanou poruchou funkce jater nebo ledvin se musí před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku poradit s lékařem.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater a u pacientů dlouhodobě užívajících vysoké dávky paracetamolu se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

U pacientů s deplecí glutathionu, jako jsou významně podvyživení či anorektičtí pacienti, při velmi nízkém BMI, chroničtí těžcí alkoholici nebo pacienti se sepsí, byly hlášeny případy poruchy funkce až selhání jater. U stavů s deplecí glutathionu, jako je sepsa, může použití paracetamolu zvyšovat riziko metabolické acidózy.

U pacientů s deficitem enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy a u pacientů s poruchou funkce ledvin je potřeba zvýšené opatrnosti (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě přípravkem Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma nelze vyloučit poškození ledvin.

U pacientů užívajících perorální antikoagulační léčbu spolu s vysokými dávkami paracetamolu je třeba monitorovat protrombinový čas.

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 užívání přípravku Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma se nemá konzumovat nadměrné množství kávy nebo čaje, protože se může vyskytnout pocit napětí a podrážděnosti.

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma není určen pro děti do 12 let.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Paracetamol

Delší pravidelné každodenní užívání paracetamolu může zesílit antikoagulační účinek *warfarinu* a jiných *kumarinů* a tím zvýšit nebezpečí krvácení. Občasné užívání nemá významný vliv.

Absorpce paracetamolu může být zvýšena *metoklopramidem* nebo *domperidonem* a snížena *cholestyraminem*.

Hepatotoxické látky mohou zvýšit riziko kumulace a předávkování paracetamolem.

Současné dlouhodobé užívání přípravku Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma a *kyseliny acetylsalicylové* nebo dalších nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID) může vést k poškození ledvin.

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

Probenecid ovlivňuje vylučování a koncentraci paracetamolu v plazmě.

Induktory jaterních enzymů (např. rifampicin, fenobarbital) mohou zvýšit riziko toxicity paracetamolu zvýšenou produkcí toxického epoxidu během jeho biotransformace.

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

Kofein

Kofein může zvyšovat eliminaci lithia z organismu. Současné použití se proto nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Paracetamol prochází skrz placentární bariéru. Epidemiologické studie prováděné během těhotenství neprokázaly škodlivé účinky paracetamolu a kofeinu užívaného v doporučených dávkách. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

Kombinace paracetamolu s kofeinem se nedoporučuje během těhotenství pro možné zvýšení rizika spontánních potratů spojených s konzumací kofeinu.

Nedoporučuje se užívat Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma během těhotenství.

Kojení

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v množstvích, která nejsou klinicky významná. V moči kojence nebyl prokázán paracetamol ani jeho metabolity. 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.

Nedoporučuje se užívat Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma v období kojení.

Fertilita

Relevantní údaje nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Data o nežádoucích účincích z historických klinických studií nejsou dostatečná, proto jsou data o nežádoucích účincích čerpána převážně z post-marketingových zkušeností.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny v souladu s terminologií MedDRA podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Paracetamol

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: trombocytopenie, poruchy kmenových buněk

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

Velmi vzácné: alergie, anafylaktická reakce, kožní reakce přecitlivělosti včetně kožní vyrážky, angioedém, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)

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

Velmi vzácné: zvýšení jaterních aminotransferáz (jaterní dysfunkce), selhání jater, nekróza jater, ikterus

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: svědění, vyrážka, pocení, purpura, kopřivka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: závratě, nauzea, horečka, sedace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospazmus (analgetické astma) u pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné NSAID

Kofein

Psychiatrické poruchy

Není známo: insomnie, neklid, úzkost, podrážděnost, nervozita

Gastrointestinální poruchy

Není známo: nauzea, gastrointestinální potíže

Srdeční poruchy

Není známo: palpitace

Poruchy nervového systému

Není známo: závratě, bolest hlavy

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

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Paracetamol

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

Příznaky

Předávkování relativně nízkými dávkami paracetamolu (8–15 g v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta) může vést k těžké poruše funkce jater vedoucí k transplantaci jater nebo dokonce k úmrtí a někdy také k akutní renální tubulární nekróze.

Příznaky předávkování paracetamolem mohou v prvních 24 hodinách zahrnovat nauzeu, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, letargii, pocení a bolest břicha. Bolest břicha může být první příznak poškození jater a vzniká během 1–2 dní. Příznaky selhání jater, encefalopatie a koma až smrt, se mohou objevit 12–24 hodin po požití léku. Komplikace selhání jater zahrnují acidózu, otok mozku, krvácení, hypoglykémii, hypotenzi, infekce a selhání ledvin. K akutnímu selhání ledvin může dojít i bez přítomnosti těžké poruchy funkce jater. Dalším projevem intoxikace může být poškození myokardu.

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

Postup léčby

V případě předávkování paracetamolem je nutné co nejdříve vyhledat lékařskou pomoc, a to i pokud se neobjeví příznaky předávkování. Zásadní je okamžitá hospitalizace. U pacientů, kteří požili paracetamol v předešlých 4 hodinách, se indikuje vyvolání zvracení a výplach žaludku. Poté se má podat methionin (2,5 g perorálně) a zavést podpurná opatření. Léčba aktivním uhlím ke snížení gastrointestinální resorpce je sporná. Doporučuje se sledování koncentrace paracetamolu v plazmě. Do 8–15 hodin od předávkování paracetamolem je třeba podat specifické antidotum N-acetylcystein. Po uplynutí této doby klesá progresivně jeho účinnost, ale N-acetylcystein může poskytnout přínos až do 24 hodin a možná i poté. N-acetylcystein se podává dospělým i dětem *i.v.* v infuzi 5% glukózy s počáteční dávkou 150 mg/kg po dobu 15 minut. Počáteční infuzi následuje kontinuální infuze N-acetylcysteinu v dávce 50 mg/kg v roztoku 5% glukózy během následujících 4 hodin. Dále se má podat kontinuální infuze N-acetylcysteinu v dávce 100 mg/kg během následujících 16–20 hodin. N-acetylcystein lze také podat perorálně, v dávce 70–140 mg/kg třikrát denně během 10 hodin po předávkování paracetamolem. V případě velmi těžké intoxikace je možná hemodialýza nebo hemoperfuze.

Kofein

Vysoká dávka kofeinu může způsobit bolesti v epigastriu, zvracení, diurézu, tachykardii nebo srdeční arytmii, stimulaci CNS (insomnie, neklid, vzrušení, agitovanost, bolest hlavy, třes, nervozita a podrážděnost).

Je nezbytné poznamenat, že klinicky významné symptomy předávkování kofeinem v tomto přípravku se budou projevovat symptomy předávkování paracetamolem a související jaterní toxicitou.

K dispozici není specifické antidotum. Lze zavést podpurná opatření, jako podání betablokátorů ke zvrácení kardiotoxických účinků.

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 kyselině acetylsalicylové a spočívá v inhibici prostaglandinů v centrálním nervovém systému.

Absence inhibice periferního prostaglandinu 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 inhibice periferních prostaglandinů nežádoucí (např. u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo u starších osob).

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 jednorázové dávce 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 zesiluje analgetický účinek paracetamolu stimulací centrální nervové soustavy a může zmírnit depresi, která je často s bolestí spojena.

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 z gastrointestinálního traktu absorbován rychle a téměř úplně. Distribuuje se téměř do všech tkání.

Koncentrace v plazmě dosáhne maxima za 0,5 hodiny po perorálním podání. Biologický poločas v plazmě po perorálním podání je 1–4 hodiny (průměr 2,3 hodiny). U těžké poruchy funkce jater je prodloužen až na 5 hodin. I když se u renální insuficience poločas neprodlužuje, vylučování ledvinami je omezené, a tudíž se doporučuje snížení 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 hodin. Kofein je téměř úplně metabolizován v játrech prostřednictvím oxidace a demethylace na různé xantinové deriváty, které jsou vylučovány močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie pro paracetamol, které k vyhodnocení reprodukční a vývojové toxicity používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici. Toxicita paracetamolu byla studována u mnoha živočišných druhů. Předklinické studie u potkanů a myši ukázaly hodnoty LD_{50} 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 tudíž nemá užívat dlouhodobě a ve vysokých dávkách.

Při normálních terapeutických dávkách není paracetamol spojován s rizikem genotoxicity a karcinogenity. 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 25
Sodná sůl kroskarmelosy
Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC/Al fólie, 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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Müller Pharma s.r.o.
U Mostku 182, Pouchov
503 41 Hradec Králové
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

07/283/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 6. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.01.2025