

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol Pharmaclan 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg paracetamolu.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé potahované tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně s půlicí rýhou mezi označením "10" a "00" a na druhé straně s půlicí rýhou mezi označením "G" a "G". Rozměry tablety jsou přibližně 21,66 mm x 9,11 mm x 6,9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paracetamol Pharmaclan se používá ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti a/nebo horečky.

Paracetamol Pharmaclan 1000 mg potahované tablety je indikován u dospělých a dospívajících ve věku od 15 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování paracetamolu je závislé na tělesné hmotnosti a věku, obvyklé dávkování je 10 až 15 mg/kg tělesné hmotnosti v jednotlivé dávce, maximální celková denní dávka je 60 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pacient má užívat nejnižší účinnou dávku po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků onemocnění.

Dospělí a dospívající od 15 let

Doporučená jednotlivá dávka je 500 mg paracetamolu ($\frac{1}{2}$ tablety) dle potřeby s odstupem 4-6 hodin. Interval mezi dvěma dávkami musí být nejméně 4 hodiny. Jednotlivou dávku 1000 mg (1 tableta) lze doporučit pouze u osob s tělesnou hmotností nad 60 kg, pokud nedojde k dostatečné úlevě po užití $\frac{1}{2}$ tablety nebo je vyžadována vyšší dávka z důvodu intenzivnější bolesti.

Maximální denní dávka je 3000 mg (3 tablety). Maximální denní dávka nesmí být překročena během 24 hodin.

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek není určen pro děti a dospívající mladší 15 let.

Délka léčby:

Pokud bolest přetrvává u dospělých déle než 5 dní, horečka déle než 3 dny nebo se bolest nebo horečka zhorší nebo se objeví jiné příznaky, je třeba posoudit klinický stav pacienta.

U dospívajících nemá délka léčby přípravkem Paracetamol Pharmaclan překročit 3 dny.

Porucha funkce ledvin

- Při renální insuficienci (selhání ledvin), je nutné snížit dávku a prodloužit dávkovací interval, viz níže:

Rychlost glomerulární filtrace	Dávka
10 – 50 ml/min	500 mg každých 6 hodin
< 10 ml/min	500 mg každých 8 hodin

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo Gilbertovým syndromem je nutné snížit dávku nebo prodloužit dávkovací interval.

- Denní dávka nemá překročit 60 mg/kg/den (maximálně 2 g/den) v těchto případech:
 - poškození jater,
 - Gilbertův syndrom (familiární nehemolytická žloutenka),
 - dehydratace,
 - chronická podvýživa,
 - chronický alkoholismus.

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávkování nutná. Je však třeba vzít do úvahy, že renální a/nebo jaterní insuficience se častěji objevuje u starší populace.

Způsob podání

Perorální užití.

Tablety je třeba zapít dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba upozornit, aby neužívali současně žádné jiné přípravky obsahující paracetamol, jako jsou léky proti chřipce nebo nachlazení. Současné podávání může vést k předávkování.

Dlouhodobé nebo časté užívání se nedoporučuje. Obecně platí, že léky obsahující paracetamol se mají užívat pouze několik dní, a ne ve zvýšených dávkách bez porady s lékařem nebo stomatologem.

Jednorázové požití celkové denní dávky, několika denních dávek nebo předávkování může způsobit vážné poškození jater, které může vést až k potřebě transplantace jater nebo k úmrtí; v těchto případech, má být vyhledána okamžitá lékařská pomoc. Lékařská pomoc má být vyhledána i v případě, že se pacient cítí dobře, protože hrozí riziko ireverzibilního

poškození jater (viz bod 4.9). Riziko předávkování je vyšší u pacientů s necirhotickým alkoholovým poškozením jater. U chronických alkoholiků je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje. Denní dávka nesmí v těchto případech překročit 2 g paracetamolu.

Paracetamol je třeba používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, poruchou funkce jater (včetně Gilbertova syndromu), akutní hepatitidou, s nedostatkem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, hemolytickou anémií, abúzem alkoholu, a u dehydratovaných a chronicky podvyživených pacientů.

Hepatoxicita při použití terapeutických dávek

U pacientů užívajících paracetamol v terapeutických dávkách byly hlášeny případy hepatotoxicity vyvolané paracetamolem, včetně fatálních případů. Tyto případy byly hlášeny u pacientů s jedním nebo více rizikovými faktory hepatotoxicity, včetně nízké tělesné hmotnosti (< 50 kg), poruchy funkce ledvin a jater, chronického alkoholismu, současného užívání hepatotoxických léčiv a u pacientů s akutní a chronickou podvýživou (nízké zásoby jaterního glutathionu). Paracetamol má být používán s opatrností u pacientů s těmito rizikovými faktory. Opatrnost se také doporučuje u pacientů při současném užívání látek indukujících hepatické enzymy a u osob predisponovaných k nedostatku glutathionu (viz body 4.2 a 4.9).

Dávky paracetamolu mají být kontrolovány v klinicky vhodných intervalech a pacienti mají být sledováni, zdali se u nich neobjevují nové rizikové faktory hepatotoxicity, které vyžadují úpravu dávkování.

V případě vysoké horečky, příznaků sekundární infekce či přetrvávání příznaků onemocnění je třeba léčbu přehodnotit.

Současné užívání s jinými léky

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 flukloxacinu. 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 dlouhodobém užívání analgetik (> 3 měsíce) podávaných ob den nebo častěji se mohou objevit nebo zhoršit bolesti hlavy. Bolest hlavy způsobená nadměrným užíváním analgetik se nemá léčit zvýšením dávky. V těchto případech je třeba léčbu analgetiky přerušit a pacient se má poradit s lékařem.

Obecně platí, že navyklé užívání analgetik, zejména kombinace různých analgetických léčivých látek, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem jejich selhání (analgetická nefropatie).

Dbát zvýšené opatrnosti se doporučuje astmatickým pacientům citlivým na kyselinu acetylsalicylovou, protože u těchto pacientů byly popsány bronchospastické reakce po paracetamolu (zkřížená reakce), i když se projeví pouze u menšiny těchto pacientů, v některých případech mohou způsobit závažné reakce, zejména při podávání ve vysokých dávkách.

Pomocné látky

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

- **Metoklopramid a domperidon** zvyšují absorpci paracetamolu. Současnému použití však není třeba se vyhýbat.
- **Cholestyramin** snižuje rychlost absorpce paracetamolu a proto se má užívat s odstupem minimálně jedné hodiny po užití paracetamolu.
- Antikoagulační účinek **warfarinu a dalších kumarinů** může být zvýšen při dlouhodobém pravidelném užívání paracetamolu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Příležitostné dávky nemají významný účinek.
- Paracetamol je rozsáhle metabolizován v játrech, a proto může interagovat s léčivými přípravky se stejnou metabolickou dráhou nebo indukovat/inhibovat stejnou metabolickou dráhu. **Chronický alkoholismus a užívání látek, které indukují jaterní enzymy**, jako rifampicin, barbituráty, **některých antikonvulziv** (jako karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, pirimidon) a **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*) může zvýšit riziko hepatotoxicity paracetamolu v důsledku zvýšené a rychlejší tvorby toxických metabolitů. Opatrnosti je třeba při současném užívání látek indukujících enzymy anebo jiných hepatotoxických látek.
- **Chloramfenikol**: Paracetamol zvyšuje koncentraci chloramfenikolu v plazmě.
- **Zidovudin**: Při současném, chronickém užívání paracetamolu a zidovudinu se často vyskytuje neutropenie, pravděpodobně vlivem sníženého metabolismu zidovudinu. Zidovudin má být proto používán současně s paracetamolem pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik léčby.
- **Salicylamid** může prodloužit eliminační poločas paracetamolu.
- **Isoniazid** snižuje clearance paracetamolu inhibicí jeho metabolismu v játrech s možnou potenciací jeho účinků a/nebo toxicity.
- **Lamotrigin**: Paracetamol může snížit biologickou dostupnost lamotriginu s případným snížením jeho účinků v důsledku možné indukce jeho metabolismu v játrech.
- **Probenecid**: požití probenecidu inhibuje vazbu paracetamolu na kyselinu glukuronovou, což vede ke snížení eliminace paracetamolu přibližně na polovinu. Při současné léčbě probenecidem má být zváženo snížení dávky paracetamolu.
- **Flukloxacilin**: Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

Ovlivnění laboratorních testů

Paracetamol může ovlivnit testy na kyselinu močovou pomocí kyseliny fosfowolframové a testy na hladinu cukrů v krvi glukoso-oxidázo-peroxidázou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na fetu / neonatální 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 je vylučován do mateřského mléka, ale nikoliv v klinicky významném množství. Nebyly hlášeny žádné škodlivé účinky na kojence. Paracetamol mohou užívat kojící ženy, pokud nepřekročí doporučenou dávku. V případě dlouhodobého užívání je třeba postupovat s opatrností.

Fertilita

Při běžném užívání paracetamolu nejsou známy škodlivé účinky na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou obecně vzácné. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou kopřivka a zvýšení jaterních aminotransferáz, které jsou pozorovány u 0.01% - 0.1% pacientů. Následující případy pocházejí ze spontánních hlášení.

Frekvence výskytu jsou definovány takto: 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).

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Laboratorní vyšetření	Vzácné	zvýšení sérového kreatininu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	trombocytopenie, agranulocytóza, leukopenie a hemolytická anemie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	anafylaxe, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	bronchospasmus u pacientů s precitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiná NSAID
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	zvýšení jaterních amonotransferáz
	Velmi vzácné	hepatotoxicita

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	kopřivka
	Velmi vzácné	angioedém, alergické dermatitidy (reakce přecitlivělosti včetně alergické vyrážky)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	poškození ledvin (při dlouhodobé léčbě) (viz bod 4.4)

Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí.

U dětí se očekává, že frekvence, povaha a závažnost nežádoucích účinků budou stejné jako u dospělých.

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

Paracetamol může způsobit intoxikaci, obzvláště u starších osob, malých dětí, pacientů s onemocněním jater, u chronických alkoholiků, pacientů s chronickou malnutricí a pacientů užívajících látky indukující jaterní enzymy. Předávkování může být v těchto případech fatální.

Poškození jater je možné u dospělých, kteří užili 6 g paracetamolu nebo více, zvláště pokud tito pacienti mají rizikové faktory (viz níže).

Rizikové faktory:

Pokud pacient

- je dlouhodobě léčen karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou nebo dalšími léky, které indukují jaterní enzymy.
nebo
- pravidelně konzumuje vyšší než doporučené množství alkoholu.
nebo
- pravděpodobně trpí deplecí glutathionu např. při poruchách příjmu potravy, cystické fibróze, HIV infekci, hladovění, kachexii.

Příznaky

Akutní intoxikace paracetamolem může postupovat v několika fázích. Příznaky předávkování paracetamolem během prvních dvou dnů jsou nauzea, zvracení, nechutenství, bledost a bolest břicha. Toto jsou příznaky mírné intoxikace. Pokud je intoxikace závažnější, objeví se subklinické příznaky, jako zvýšení hodnot jaterních enzymů. Po dvou až čtyřech dnech od užití se projeví klinické příznaky poškození jater, jako je bolestivá hepatomegalie, žloutenka,

encefalopatie, kóma a porucha srážlivosti krve, to vše sekundárně při jaterní nedostatečnosti. Nedostatečná funkce ledvin (tubulární nekróza) je vzácná a může se vyvinout i při absenci závažného poškození jater. Závažná intoxikace může způsobit metabolickou acidózu. Byly hlášeny případy akutní pankreatitidy a srdeční arytmie.

Léčba

Je třeba postupovat podle lokálních doporučení pro léčbu a léčbu předávkování paracetamolem zahájit okamžitě i u pacientů bez příznaků nebo známek předávkování kvůli riziku opožděného poškození jater. Nezbytná lékařská pomoc v případě předávkování paracetamolem vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

Ihned po předávkování paracetamolem, které může vést k závažné intoxikaci, lze aplikovat léčbu snižující absorpci, jako je výplach žaludku do jedné hodiny od užití paracetamolu nebo podání aktivního uhlí.

Jako antidotum lze podat N-acetylcystein (NAC). Pro podání NAC a další léčbu má být stanovena koncentrace paracetamolu v krvi. Obecně je preferováno intravenózní podávání NAC, které má pokračovat, dokud je paracetamol detekovatelný. Je třeba si uvědomit, že podávání NAC až 36 hodin po intoxikaci může zlepšit prognózu.

Perorální podání NAC nemá být kombinováno s perorálním podáním aktivního uhlí.

Methionin může být použit jako antidotum pokud intravenózní podání N-acetylcysteinu není možné, např. v případě alergie.

Na začátku léčby musí být provedeny jaterní testy a je třeba je opakovat každých 24 hodin. Ve většině případů se hodnota jaterních aminotransferáz vrátí k normálu během dvou týdnů po předávkování s úplnou obnovou funkcí jater. Ve vzácných případech však může být nutná transplantace jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika, anilidy.

ATC kód: N02BE01.

Paracetamol má jak analgetický, tak antipyretický účinek. Nemá však účinek protizánětlivý.

Hlavním působením paracetamolu je inhibice cyklooxygenázy, enzymu, který je nezbytný pro syntézu prostaglandinů. Cyklooxygenáza centrálního nervového systému je citlivější na paracetamol, než periferní cyklooxygenáza, což vysvětluje, proč má paracetamol antipyretický a analgetický účinek bez viditelného periferního protizánětlivého účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je paracetamol rychle a téměř úplně absorbován. Plasmatická koncentrace dosahuje vrcholu po 30 až 60 minutách.

Distribuce

Paracetamol je rychle a stejnoměrně distribuován do všech tkání. Koncentrace ve slinách, mateřském mléce a v plazmě jsou srovnatelné.

Distribuční objem paracetamolu je zhruba 1 l/kg tělesné hmotnosti. Při terapeutických dávkách je vazba na plazmatické bílkoviny zanedbatelná.

Biotransformace

U dospělých je paracetamol v játrech konjugován s kyselinou glukuronovou (~60%) a sulfátem (~35%). Druhá cesta je při dávkách vyšších než terapeutických rychle saturována. Minoritní cesta katalyzovaná cytochromem P450 vede k tvorbě meziprojektu (N-acetyl-p-benzochinoniminu), který je za normálních podmínek užívání paracetamolu rychle detoxikován glutathionem a po konjugaci s cysteinem (~3 %) a kyselinou merkapturovou vylučován močí.

U novorozenců a dětí mladších 12 let je sulfátová konjugace hlavní eliminační cestou a glukuronidace je nižší než u dospělých. Celková eliminace u dětí je srovnatelná s eliminací u dospělých vzhledem ke zvýšené kapacitě sulfátové konjugace.

Eliminace

K eliminaci paracetamolu dochází močí. Během 24 hodin se vylučuje ledvinami 90% požitá dávka, převážně jako glukuronidové (60-80%) a sulfátové (20-30%) konjugáty. Méně než 5% se vylučuje v nezměněné formě. Eliminační poločas je přibližně 2 hodiny.

V případě insuficience jater nebo ledvin, po předávkování, a u novorozenců je eliminační poločas paracetamolu prodloužen. Maximální účinek je ekvivalentní koncentracím v plazmě. U starších pacientů není kapacita konjugace změněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Rozsáhlé studie neodhalily žádné známky relevantního genotoxického rizika paracetamolu v terapeutickém (tj. netoxickém) rozmezí dávek.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly relevantní teratogenní účinek při nehepatotoxických dávkách paracetamolu.

Konvenční studie, které k vyhodnocení reprodukční a vývojové toxicity používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon K 30

Sodná sůl kroskaramelózy (Typ A)

Kyselina stearová (E570)

Potahová vrstva

Hypromelóza (E464)

Makrogol 400 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné PVC/Al blistry v krabičce. Jeden blister obsahuje 10 tablet.

Velikost balení: 10 a 30 potahovaných tablet.

Bílé neprůhledné HDPE lahvičky s bílým neprůhledným šroubovacím HDPE uzávěrem v krabičce.

Velikost balení: 24 potahovaných tablet.

Bílé neprůhledné HDPE lahvičky s bílým dětským bezpečnostním PP uzávěrem.

Velikost balení: 100 potahovaných tablet.

Bílé neprůhledné HDPE lahvičky s bílým neprůhledným šroubovacím HDPE uzávěrem.

Velikost balení: 500 a 1000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaclan s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00, Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/267/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 1. 2025