

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma 500 mg/65 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 65 mg kofeínu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biela až takmer biela podlhovastá tableta s dĺžkou 16 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma sa používa na symptomatickú liečbu miernej až stredne ťažkej bolesti, ako je bolesť hlavy, vrátane migrény, bolesť zubov, neuralgia rôzneho pôvodu, menštruačná bolesť, reumatická bolesť, napr. osteoartritída, bolesť chrbta, bolesť svalov a kĺbov, bolesť hrdla, chrípka alebo akútny zápal horných dýchacích ciest.

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma má tiež antipyretický účinok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších pacientov) a dospievajúci od 15 rokov

1 – 2 tablety podľa potreby až 4-krát denne v časových intervaloch aspoň 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná pre pacientov s hmotnosťou 34 – 60 kg; dve tablety pre pacientov s hmotnosťou nad 60 kg. Maximálna jednotlivá dávka je 1 g paracetamolu (2 tablety), maximálna denná dávka sú 4 g paracetamolu (8 tabliet). Pri dlhodobej liečbe (viac ako 10 dní) nemá denná dávka presiahnuť 2,5 g paracetamolu.

Pediatrická populácia (12 – 15 rokov)

1 tableta podľa potreby až 3-krát denne v časových intervaloch aspoň 6 hodín. Maximálna jednotlivá dávka je jedna tableta. Maximálna denná dávka sú 3 tablety za 24 hodín.
Liek nie je určený pre deti do 12 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Nasledovná úprava dávkovania je potrebná v prípade poruchy funkcie obličiek:

- glomerulárna filtrácia v rozmedzí 50 – 10 ml/min – 1 tableta každých 6 hodín
- glomerulárna filtrácia menej ako 10 ml/min – 1 tableta každých 8 hodín

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti s miernym až stredne závažnou poruchou pečene majú užívať tento liek s opatrnosťou. Pacienti so závažnou poruchou pečene nemajú užívať tento liek.

Spôsob podávania

Na vnútorné užitie.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažná porucha pečene
- akútna hepatitída
- abúzus alkoholu
- závažná hemolytická anémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Odporúča sa pravidelné monitorovanie funkcie pečene u pacientov s miernym až stredne závažnou poruchou pečene a u pacientov, ktorí dlhodobo užívajú paracetamol. Riziko predávkovania je vyššie u pacientov s ochorením pečene.

Paracetamol môže byť hepatotoxický pri dávkach prekračujúcich 6 – 8 g paracetamolu denne. Vzhľadom na post-marketingové skúsenosti s paracetamolom sa hepatotoxicita môže objaviť aj pri nižších dávkach alebo pri krátkodobej liečbe u pacientov bez predchádzajúceho poškodenia pečene, ak je prítomný alkohol, induktory pečenných enzýmov alebo iné látky toxické pre pečeň (pozri časť 4.5). Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity vyvolanej paracetamolom. Najväčšie riziko je u chronických alkoholikov, ktorí krátkodobo abstinujú (12 hodín).

Počas užívania Paracetamolu/Kofeinu Dr. Müller Pharma sa treba vyhnúť konzumácii alkoholu.

Pacientov liečených perorálnymi antikoagulanciami a vyššími dávkami paracetamolu sa odporúča pravidelne monitorovať protrombínový čas.

Opatrnosť sa odporúča tiež u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa postupná úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Renálnu nedostatočnosť nie je možné vylúčiť pri dlhodobej liečbe Paracetamolom/Kofeinom Dr. Müller Pharma .

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatkom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy a u pacientov s hemolytickou anémiou.

Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma sa neodporúča pre deti do 12 rokov.

Nadmerné pitie kávy alebo čaju počas užívania Paracetamolu/Kofeinu Dr. Müller Pharma môže viesť k pocitu napätia a podráždenosti.

Pacienti majú byť upozornení, aby neprekračovali odporúčané dávky a neužívali iné lieky s obsahom paracetamolu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Paracetamol

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s *flukloxacilínom* je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Absorpcia paracetamolu môže byť zvýšená *metoklopramidom* alebo *domperidónom* a znížená *cholestyramínom*.

Súbežné užívanie liekov predlžujúcich vyprázdňovanie zo žalúdka, ako je *propantelin*, môže viesť k spomaleniu absorpcie a k oddialeniu účinku paracetamolu.

Antikoagulačný účinok *warfarínu* alebo *iných kumarínov* môže byť zosilnený predĺženým pravidelným denným užívaním paracetamolu so zvýšeným rizikom krvácania. Príležitostné užívanie nemá žiadny signifikantný účinok.

Hepatotoxické látky môžu zvyšovať riziko akumulácie a predávkovania sa paracetamolom.

Paracetamol zvyšuje plazmatické koncentrácie *kyseliny acetylsalicylovej* a *chloramfenikolu*.

Probenecid a *salicylamid* ovplyvňujú vylučovanie a koncentráciu paracetamolu v plazme.

Súbežné užívanie *induktorov hepatálnych enzýmov*, ako sú napr. barbituráty, inhibítory monoaminoxidázy, tricyklické antidepresíva, ľubovník bodkovaný, antiepileptiká (vrátane glutetimidu, fenobarbitalu, fenytoínu, karbamazepínu) a *rifampicínu* môže spôsobiť, že inak bezpečné dávky paracetamolu môžu viesť k poruche funkcie pečene. To isté platí aj pre *alkohol*.

Zníženie účinnosti *lamotrigínu* spolu so zvýšeným hepatálnym klírensom sa hlásilo u pacientov súbežne liečených paracetamolom.

Spolupodávanie paracetamolu a *izoniazidu* môže zvyšovať riziko hepatotoxicity.

Rozvoj neutropénie a hepatotoxicity sa hlásil pri súbežnom užívaní paracetamolu a *zidovudínu*. Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma sa má užívať po starostlivom zvážení prínosov a rizík.

Kofeín

Súbežné užívanie *klozapínu* a kofeínu môže viesť k zvýšenej toxicite klozapínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Epidemiologické štúdie vykonané počas tehotenstva nepreukázali žiaden škodlivý účinok paracetamolu a kofeínu užívaných v terapeutických dávkach. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Kombinácia paracetamolu a kofeínu sa neodporúča počas tehotenstva kvôli zvýšenému riziku spontánnych potratov spojených s užívaním kofeínu.

Neodporúča sa užívať Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma počas tehotenstva.

Dojčenie

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale v množstvách ktoré nie sú klinicky významné. Paracetamol a jeho metabolity sa nestanovili v moči dojčiat. Nehlásili sa patologické zmeny u dojčiat. Kofeín sa vylučuje do materského mlieka a má stimulačný účinok na dojča, ale nepozorovala sa významná intoxikácia. Neodporúča sa užívať Paracetamol/Kofein Dr. Müller Pharma počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné relevantné údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paracetamol/Kofeín Dr. Müller Pharma nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti paracetamolu sú zriedkavé, ak sa užíva v odporúčaných dávkach.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené podľa terminológie MedDRA a frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Paracetamol

Poruchy krvi a lymfatického systému

zriedkavé: poruchy krvných doštičiek, poruchy kmeňových buniek, hemolytická anémia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

zriedkavé: edém

Poruchy oka

zriedkavé: abnormálne videnie

Poruchy ciev

zriedkavé: edém

Poruchy imunitného systému

zriedkavé: alergia (okrem angioedému), anafylaktická reakcia

Psychické poruchy

zriedkavé: depresia, zmätenosť, halucinácie

Poruchy nervového systému

zriedkavé: triaška, bolesť hlavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

zriedkavé: krvácanie, bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, vracanie

Poruchy pečene a žlčových ciest

zriedkavé: abnormálne pečeňové testy, zlyhanie pečene, nekróza pečene, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

zriedkavé: svrbenie, vyrážka, potenie, purpura, angioedém, žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

zriedkavé: vertigo, nevoľnosť, horúčka, sedácia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

zriedkavé: bronchospazmus u pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú a iné NSAID

Kofeín

Psychické poruchy

veľmi zriedkavé: nespavosť, nepokoj

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi zriedkavé: nevoľnosť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa vyžaduje okamžitá hospitalizácia a to aj vtedy, ak nie sú prítomné žiadne skoré príznaky predávkovania.

Symptómy

Predávkovanie aj relatívne nízkymi dávkami paracetamolu (8 – 15 g v závislosti na telesnej hmotnosti pacienta) môže viesť k závažnej poruche funkcie pečene a niekedy k akútnej renálnej tubulárnej nekróze.

Príznaky predávkovania paracetamolom počas prvých 24 hodín môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla, potenie a bolesť brucha. Príznaky zlyhania pečene sa môžu objaviť 12 – 24 hodín od užitia lieku. Môžu sa objaviť abnormality glukózového metabolitu, metabolická acidóza, krvácanie a hypotenzia.

Aj pri neprítomnosti závažného poškodenia pečene sa môže objaviť akútne zlyhanie obličiek s tubulárnou nekrozou. Hlásila sa pankreatitída a srdcová arytmia. V prípade závažného predávkovania môže zlyhanie pečene progredovať až do encefalopatie, kómy a smrti.

Predĺženie protrombínového času je jedným z indikátorov poruchy funkcie pečene, a preto sa odporúča jeho sledovanie. Pacienti užívajúci indukory pečňových enzýmov (karbamazepín, fenytoín, barbituráty, rifampicín) alebo s históriou alkoholizmu sú viac náchylní na poškodenie pečene.

Manažment

Nevyhnutná je okamžitá hospitalizácia. Vyvolanie vracania, laváž žalúdka sa má vykonať u pacientov, ktorí užili paracetamol v predchádzajúcich 4 hodinách. Potom sa má podať metionín (2,5 g orálne) alebo špecifické antidotum. Použitie aktívne uhlia s cieľom zníženia gastrointestinálnej resorpcie je diskutabilné. Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií paracetamolu. Špecifické antidotum N-acetylcysteín sa má použiť 8 – 15 hodín od predávkovania sa paracetamolom. Účinnosť klesá progresívne po tomto čase, avšak N-acetylcysteín môže poskytovať nejaký účinok až do 24 hodín. N-acetylcysteín sa podáva dospelým a deťom i.v. v 5 % roztoku glukózy s počiatočnou dávkou 150 mg/kg každých 15 minút. Počiatočná infúzia sa nahrádza kontinuálnou infúziou s 50 mg/kg

N-acetylcysteínu v 5 % roztoku glukózy nasledujúce 4 hodiny. Následne sa podáva kontinuálna infúzia so 100 mg/kg N-acetylcysteínu nasledujúcich 16 – 20 hodín. N-acetylcysteín sa môže podávať aj orálne, 10 – 140 mg/kg 3-krát za deň, do 10 hodín po predávkovaní sa paracetamolom. V prípade veľmi závažnej intoxikácie je možné vykonať hemodialýzu a hemoperfúziu.

Vysoké dávky kofeínu môžu vyvolať bolesť hlavy, triašku, nervozitu a podráždenosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík, ATC kód: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum bez protizápalového účinku a s dobrou gastrointestinálnou toleranciou. Je vhodný pre dospelých a rovnako aj pre pediatrickú populáciu. Mechanizmus účinku je podobný kyseline acetylsalicylovej a závisí na inhibícii prostaglandínov v centrálnej nervovej sústave.

Neprítomnosť prostaglandínovej periférnej inhibície zabezpečuje paracetamolu dôležité farmakologické vlastnosti ako je udržiavanie ochranných prostaglandínov v gastrointestinálnom trakte. Paracetamol je preto vhodný najmä pre pacientov s týmto ochorením v anamnéze alebo u pacientov podstupujúcich inú liečbu, kde je inhibícia periférnych prostaglandínov nežiaduca (napr. pacienti s krvácaním do gastrointestinálneho traktu v anamnéze alebo starší pacienti).

Keďže paracetamol neovplyvňuje glykémiu, je vhodný pre diabetických pacientov. Neovplyvňuje krvné zrážanie (2 g paracetamolu za deň) ani úroveň vylučovania kyseliny močovej počas krátkodobej liečby. Paracetamol sa môže podávať vo všetkých prípadoch, kde sú salicyláty kontraindikované.

Analgetický účinok paracetamolu po jednotlivých dávkach 0,5 – 1 g trvá 3 – 6 hodín, antipyretický účinok 3 – 4 hodiny. Oba účinky sú porovnateľné s kyselinou acetylsalicylovou užitou v rovnakých dávkach.

Kofeín

Kofeín zosilňuje analgetický účinok paracetamolu stimuláciou centrálného nervového systému a môže zmierňovať depresiu, ktorá sa často objavuje s bolesťou.

Metaanalýza 30 klinických štúdií s analgetikami a kofeínom, ktorá zahŕňala 6 štúdií s rôznymi dávkami paracetamolu a kofeínu preukázala, že kombinácia paracetamol a kofeín je 1,37-krát účinnejšia ako paracetamol samotný ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po pol hodine od perorálneho užitia. Plazmatický biologický polčas po perorálnom užití je 1 – 4 hodiny (priemer 2,3 hodiny). Pri závažnej hepatálnej insuficiencii je predĺžený až na 5 hodín. Hoci pri renálnej nedostatočnosti nie je predĺžený polčas, avšak keďže je vylučovanie obličkami limitované, odporúča sa úprava dávkovania paracetamolu. Väzba na plazmatické proteíny pri terapeutických dávkach je minimálna. Paracetamol sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa obličkami ako glukuronidový alebo sulfátový konjugát. Menej ako 5 % paracetamolu sa vylučuje v nezmenenej forme.

Paracetamol prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Kofeín

Kofeín sa absorbuje rýchlo po perorálnom podaní a distribuuje sa do tkanív. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do hodiny po perorálnom podaní. Plazmatický polčas po perorálnom podaní je okolo 4,9 hodiny. Kofeín sa takmer úplne metabolizuje v pečeni oxidáciou a demetyláciou na rôzne xantínové deriváty, ktoré sa vylučujú močom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie pre paracetamol, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

Toxicita paracetamolu sa sledovala na mnohých zvieracích druhoch. Predklinické štúdie na potkanoch a myšiach preukázali po jednorazovom perorálnom podaní hodnoty LD_{50} 3,7 g/kg a 388 mg/kg, v uvedenom poradí. Chronická toxicita u týchto druhov, ktorá niekoľkonásobne prekročovala terapeutické dávky u ľudí, manifestovala ako degenerácia a nekróza pečene, obličiek alebo lymfatického tkaniva a abnormalitami krvného obrazu. Metabolity, ktoré sa pokladajú za zodpovedné za tieto účinky sa stanovili aj u ľudí. Preto sa paracetamol nemá užívať dlhodobo a v nadmerných dávkach. V normálnych terapeutických dávkach sa paracetamol nespája s rizikom genotoxicity

a kancerogenity. Nie sú žiadne dôkazy o embryotoxicite a fetotoxicite paracetamolu v štúdiách s laboratórnymi zvieratami.

Liečivá boli rokmi preverené v klinickej praxi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatinovaný kukuričný škrob
povidón K25
sodná soľ kroskarmelózy
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne zvláštne požiadavky uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/ALU blister, škatuľka a písomná informácia pre používateľa

veľkosť balenia: 10, 12, 20, 24, 30 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0277/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. mája 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022