

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PARALEN GRIP

325 mg/30mg/15mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 325 mg paracetamolu, 30 mg pseudoefedrínium-chloridu, 15 mg dextrometorfánium-bromidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 76,756 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlozelené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PARALEN GRIP je určený dospelým a dospievajúcim od 15 rokov na symptomatickú liečbu horúčkovitých vírusových infekcií, akútnych aj chronických ochorení respiračného traktu sprevádzaných dráždivým neproduktívnym/suchým, či záchvatovým kašľom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci od 15 rokov:

PARALEN GRIP sa podáva perorálne v dávke 1 – 2 tablety 3-krát denne. Odstup medzi jednotlivými dávkami má byť minimálne 4 hodiny.

Maximálna denná dávka nemá prekročiť 6 tabliet.

Pediatrická populácia

PARALEN GRIP nie je určený pre deti a dospievajúcich do 15 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene alebo obličiek je nutné znížiť dávku alebo predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami. Pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie obličiek možno podať maximálne 1 tabletu s odstupom najmenej 6 – 8 hodín od predchádzajúcej dávky. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Tablety sa prehltávajú celé a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny.
Obvyklá dĺžka liečby je 3-5 dní. V prípade samoliečby je maximálna dĺžka liečby 5 dní.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Závažná hypertenzia
- Závažné koronárne ochorenie
- Epilepsia
- Závažná porucha funkcie pečene a obličiek
- Akútna hepatitída
- Astma bronchiale
- Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)
- Pneumónia
- Respiračná depresia a respiračná insuficiencia
- Prvý trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Dojčenie (pozri časť 4.6)
- Liečba inhibítormi MAO a obdobie minimálne 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.5)
- Liečba sympatomimetikami alebo barbiturátmi alebo inými vazokonstrikciami (pozri časť 4.5)
- Závažná hemolytická anémia
- Alkoholizmus
- U pacientov s rizikom glaukómu so zatvoreným uhlom
- U pacientov s rizikom retencie moču v súvislosti s uretro-prostatickými poruchami
-

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti musia byť upozornení, aby neužívali súbežne iné lieky proti chrípke a nachladnutiu alebo dekonjestíva, iné sympatomimetiká a iné lieky obsahujúce paracetamol.

PARALEN GRIP má byť používaný so zvýšenou opatrnosťou:

- u pacientov s ochorením štítnej žľazy,
- u mužov s hypertrofiou prostaty,
- pri deficite enzýmu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy,
- pri kardiovaskulárnych ochoreniach,
- pri peptickom vrede a pyloroduodenálnej obštrukcii,
- pri nízkej rezerve hepatálneho glutatiónu,
- pri Gilbertovom syndróme.

Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Pri renálnej insuficiencii sa odporúča predĺžiť dávkovací interval (pozri časť 4.2). Pri dlhodobej liečbe nemožno vylúčiť možnosť poškodenia obličiek.

U pacientov so zmenami pečenevých funkcií a u pacientov dlhodobo (viac ako 10 dní) užívajúcich vyššie dávky paracetamolu sa odporúča pravidelná kontrola pečenevých testov.

Užívanie vyšších ako odporúčaných dávok môže viesť k riziku závažného poškodenia pečene.

U pacientov s ochorením pečene je väčšie riziko predávkovania.

Na základe postmarketingových skúseností s používaním paracetamolu bolo zistené, že hepatotoxicita paracetamolu sa môže vyskytnúť aj pri použití terapeutických dávok, pri krátkodobom použití a u pacientov bez predchádzajúcej poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.8).

Poškodenie pečene sa však môže vyvinúť aj pri nižších dávkach, ak spolupôsobí alkohol, indukory pečenevých enzýmov alebo iné hepatotoxické lieky (pozri časť 4.5).

Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Najvyššie riziko bolo zaznamenané u chronických alkoholikov, ktorí pred použitím paracetamolu abstinujú krátko (12 h).

Počas liečby sa nesmú požívať alkoholické nápoje.

Pri terapii perorálnymi antikoagulanciami a pri súbežnom dlhodobom podávaní vyšších dávok paracetamolu, najmä v kombinácii s dextropropoxyfénom či kodeínom je nutné kontrolovať protrombínový čas.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA), 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.

Závažné kožné nežiaduce účinky (SCAR)

V súvislosti s užívaním liekov s obsahom paracetamolu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a príznakoch a musia byť starostlivo sledovaní, či sa u nich nevyskytujú kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky SJS, TEN a AGEP (napr. progresívna kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), pacienti musia okamžite prestať užívať PARALEN GRIP a vyhľadať lekársku pomoc.

Dextrometorfán

Boli hlásené prípady zneužívania a závislosti od dextrometorfánu. Opatrnosť sa odporúča predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých, ako aj u pacientov so zneužívaním drog alebo psychoaktívnych látok, alkoholu a/alebo duševných chorôb v anamnéze.

Odporúča sa zvýšená pozornosť predovšetkým u detí, dospievajúcich a mladých dospelých a u pacientov s anamnézou užívania drog a/alebo alkoholu a/alebo psychoaktívnych látok.

Dextrometorfán má návykový potenciál. U pacientov sa môže vyvinúť tolerancia, ako aj mentálna a fyzická závislosť. Pacienti nemajú prekročiť odporúčanú dávku a dĺžku liečby.

Počas užívania lieku PARALEN GRIP je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholických nápojov. Dextrometorfán zvyšuje tlmivý účinok alkoholu na centrálny nervový systém.

Dextrometorfán sa neodporúča na potlačenie chronického kašľa.

V prípade produktívneho kašľa s nadmernou produkciou hlienu (napr. pacienti s ochoreniami ako sú bronchiektázia a cystická fibróza) alebo u pacientov s neurologickými ochoreniami, ktoré sa spájajú s významne zníženým reflexom kašľa (ako je mozgová príhoda, Parkinsonova choroba a demencia), sa má antitusická liečba dextrometorfánom podávať s osobitnou opatrnosťou a len po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika liečby.

Dextrometorfán je metabolizovaný pečeňovým cytochrómom P450 2D6 (CYP2D6). Aktivita tohto enzýmu je daná geneticky. Približne 10 % celkovej populácie slabo metabolizuje cez CYP2D6. U osôb slabo metabolizujúcich cez CYP2D6 a pacientov súbežne užívajúcich inhibítory CYP2D6 môže dochádzať k zvýšeným a/alebo predĺženým účinkom dextrometorfánu. Preto by sa u pacientov pomaly metabolizujúcich cez CYP2D6 alebo užívajúcich inhibítory CYP2D6 mala zvýšiť pozornosť (pozri aj časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/06891-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/06466-ZIB

Sérotonergné účinky vrátane rozvoja potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu boli hlásené v prípade súbežného podávania dextrometorfánu so sérotonergnými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), lieky zhoršujúce metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy (MAO)) a inhibítory CYP2D6.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky. Dextrometorfán sa preto nesmie užívať s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3). Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich iné sérotonergné lieky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, liečbu PARALENOM GRIP je potrebné prerušiť (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na možné uvoľňovanie histamínu sa má v prípade mastocytózy predísť užívaniu dextrometorfánu.

Pseudoefedrín

Pri užívaní liekov s obsahom pseudoefedrínu sa môžu vyskytnúť závažné kožné reakcie, ako je akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Táto akútna pustulózná erupcia sa môže vyskytnúť počas prvých 2 dní terapie s horúčkou a veľkým počtom malých, predovšetkým nefolikulárnych pustúl objavujúcich sa na rozšírenom edematóznom erytème a predovšetkým lokalizovaných na kožných záhyboch, trupe a horných končatinách. Pacient musí byť dôkladne monitorovaný. Ak sa objavia prejavy a príznaky ako sú zvýšená telesná teplota, erytém alebo veľké množstvo malých pustúl, podávanie lieku PARALEN GRIP sa musí ukončiť a musia byť prijaté náležité opatrenia.

Starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky na centrálny nervový systém (CNS).

Niektoré z degradačných a transformačných produktov metabolizmu pseudoefedrínu sú na zozname dopingových látok, preto je potrebné, aby sa aktívni športovci vyvarovali užívania PARALENu GRIP.

Ischemická kolitída

V súvislosti s užívaním pseudoefedrínu bolo hlásených niekoľko prípadov ischemickej kolitídy. Ak sa vyskytne náhla abdominálna bolesť, rektálne krvácanie alebo iné príznaky ischemickej kolitídy, užívanie pseudoefedrínu sa má prerušiť a je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.

Ischemická očná neuropatia

Pri pseudoefedríne boli hlásené prípady ischemickej očnej neuropatie. V prípade náhlej straty zraku alebo zníženej zrakovej ostrosti, ako napríklad skotóm, sa má pseudoefedrín vysadiť.

Liečba sa má prerušiť, ak sa u pacientov vyvinie (pozri časť 4.8 a 4.9):

- Hypertenzia
- Tachykardia, palpitácie, srdcové arytmie
- Nauzea
- Akékoľvek neurologické príznaky, ako je nástup alebo zhoršenie bolesti hlavy

Neurologické poruchy a psychiatrické symptómy ako sú záchvaty, halucinácie, poruchy správania, agitácia, insomnie a poruchy srdcového rytmu (nepravidelnosť), boli hlásené po systémovom podávaní vazokonstriktív, častejšie u detí, najmä počas febrilných epizód alebo pri predávkovaní (pozri časť 4.8 a 4.9).

Tento liek obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP s inhibítormi MAO (a do 14 dní po ich vysadení) môže viesť k príznakom toxicity (zahŕňajúcim závrat, nauzeu, tras, svalové spazmy, hypotenziu či hypertenziu, hyperpyrexiu a kómu, ktoré môžu vyústiť do zastavenia srdca a smrti), preto je ich súbežné užívanie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie pseudoefedrínu so sympatomimetikami alebo vazokonstrikciami môže mať aditívne kardiovaskulárne účinky (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie metylfenidátu alebo antimigreník, najmä vazokonstrikčných námeľových alkaloidov, z dôvodu α -sympatomimetickej aktivity pseudoefedrínu.

Súbežné užívanie s barbiturátmi je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Iné interakcie

Antidepresíva

Dextrometorfán môže zvýšiť riziko sérotonínovej toxicity (sérotonínový syndróm) predovšetkým vtedy, ak sa užíva s ďalšími sérotonergnými liekmi, ako sú inhibitory MAO alebo SSRI. Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP s tricyklickými antidepresívami môže vyvolať hypertenziu, arytmiu a tachykardiu, prípadne zvýrazniť prejavy anticholinergnej aktivity (t.j. nebezpečenstvo vzniku ilea, retencie moču, glaukómu). Ak treba túto kombináciu liečiv použiť, odporúča sa znížiť dávkovanie antidepresív a pozorne sledovať klinický stav pacienta.

Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP s fluoxetínom môže viesť k zvýrazneniu nežiaducich účinkov dextrometorfánu (závraty, hyperreaktívita), prípadne k prejavom toxicity (nauzea, vracanie, rozmazané videnie, zrakové a sluchové halucinácie). V takom prípade treba znížiť dávkovanie lieku PARALEN GRIP.

Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP s paroxetínom môže zvýšiť riziko sérotonínovej toxicity (sérotonínový syndróm) (t.j. hypertenzia, tras, myoklónia, hyperreflexia, zmätenosť, nepokoj, zvýšené potenie, zmeny nálady) a môže viesť k zníženiu dávkovania, prípadne vysadeniu jedného či oboch liečiv.

Lieky s tlmivým účinkom na CNS, alkohol

Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP a liekov s tlmivým účinkom na CNS (hypnotík, anxiolytík, analgetík, neuroleptík a pod.), vrátane alkoholu, môže viesť k vzájomnému zosilneniu účinku (pozri časť 4.4). Alkohol môže zvýšiť hepatotoxicitu paracetamolu.

Antiarytmiká

Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP s antiarytmikami obsahujúcimi digoxín, chinidín, propafenón alebo amiodarón môže vyvolať zvýšený výskyt nežiaducich účinkov, ktoré môžu viesť k zníženiu dávkovania lieku PARALEN GRIP.

Antihypertenzíva

Súbežné užívanie lieku PARALEN GRIP s niektorými antihypertenzívami (guanetidínom, betanidínom alebo metyldopou) môže vyvolať hypertenzný stav a srdcové arytmie. Treba pozorne sledovať stav pacienta a monitorovať krvný tlak; v prípade výskytu tejto reakcie liečbu liekom PARALEN GRIP ukončiť.

Betablokátory

Súbežné užívanie pseudoefedrínu s betablokátormi môže znížiť antihypertenzívny účinok týchto liekov.

Zidovudín

Pri súbežnom užívaní paracetamolu a zidovudínu bol hlásený zvýšený sklon k rozvoju neutropénie

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/06891-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/06466-ZIB

a hepatotoxicity. Tento liek sa preto má súbežne so zidovudínom užívať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika liečby.

Lamotrigín

Pri súbežnom podávaní paracetamolu a lamotrigínu bolo zistené zníženie účinnosti lamotrigínu pri zvýšení jeho pečenevého klirensu.

Nesteroidné antiflogistiká, kyselina acetylsalicylová

Súbežné dlhodobé podávanie paracetamolu a vysokých dávok NSAID (predovšetkým kyseliny acetylsalicylovej) zvyšuje riziko analgetickej nefropatie a ďalších renálnych nežiaducich účinkov.

Perorálne antikoagulanciá

Súbežné dlhodobé, pravidelné denné užívanie paracetamolu môže zvýšiť riziko krvácania u pacientov užívajúcich warfarín a iné antagonisty vitamínu K. Pacienti užívajúci paracetamol a antagonisty vitamínu K majú byť monitorovaní, či majú adekvátnu koaguláciu a nemajú komplikácie zo zvýšenej krvácanosti. Uvedené interakcie nie sú klinicky významné, ak je liek užívaný podľa odporúčaného dávkovania a dĺžky liečby.

Hepatotoxické lieky a induktory pečeneých enzýmov

Riziko toxicity paracetamolu môže byť zvýšené u pacientov liečených ďalšími potenciálne hepatotoxickými liekmi alebo liekmi, ktoré indukujú pečenevé mikrozomálne enzýmy, ako sú antiepileptiká (okrem iných glutetimid, fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, topiramát), rifampicín a alkohol. Rovnako pri súbežnom užívaní s barbiturátmi, inhibítormi MAO, tricyklickými antidepresívami, ľubovníkom bodkovaným môžu inak neškodné dávky paracetamolu spôsobiť poruchy funkcie pečene.

Indukcia metabolizmu má za následok zvýšenú produkciu hepatotoxického oxidatívneho metabolitu paracetamolu (N-acetyl-p-benzochinónimínu). Hepatotoxické účinky sa prejavujú, ak tento metabolit vyčerpá normálnu väzbovú kapacitu glutatiónu.

Kolestyramín, metoklopramid, domperidón

Metoklopramid a domperidón môžu absorpciu paracetamolu urýchľovať, kým kolestyramín môže viesť k spomaleniu absorpcie paracetamolu.

Lieky ovplyvňujúce CYP2D6

Dextrometorfán je metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a má rozsiahly metabolizmus pri prvom prechode pečeneou. Súbežné užívanie potenciálnych inhibítorov enzýmu CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie dextrometorfánu v tele na hodnoty niekoľkonásobne vyššie, ako normálne. To je spojené so zvýšenou expozíciou dextrometorfánu, ktorá môže mať za následok zvýšený výskyt toxických účinkov (podráždenie, zmätenosť, tras, nespavosť, hnačka a respiračná depresia) a rozvoj sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4). Potenciálne inhibítory enzýmu CYP2D6 zahŕňajú fluoxetín, paroxetín, chinidín a terbinafín. Pri súbežnom užívaní s chinidínom sa koncentrácie dextrometorfánu v plazme zvýšili až 20-násobne, čo zvýšilo nežiaduce účinky lieku na CNS. Amiodarón, flekainid a propafenón, sertralín, bupropión, metadón, cinakalcet, haloperidol, perfenazín aj tioridazín majú tiež podobné účinky na metabolizmus dextrometorfánu. Ak je súbežné užívanie inhibítorov CYP2D6 a dextrometorfánu nevyhnutné, je potrebné pacienta sledovať a v prípade potreby znížiť dávku dextrometorfánu.

Expektoranciá, mukolytiká

Tento liek nemá byť kombinovaný s expektoranciami.

Ak sa dextrometorfán užíva v kombinácii s mukolytikami u pacientov s už existujúcim ochorením pľúc, ako je cystická fibróza a bronchiektázia, u ktorých sa prejavuje nadmerná tvorba hlienu, oslabený reflex kašľa môže viesť ku (závažnej) kumulácii hlienu (pozri časť 4.4).

Flukloxacilín

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

Probenecid

Probenecid ovplyvňuje vylučovanie a plazmatickú koncentráciu paracetamolu.

Perorálne kontraceptíva

Perorálne kontraceptíva môžu zvýšiť rýchlosť klirensu paracetamolu.

Propantelín

Súbežné užívanie liekov ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka ako napr. propantelín, môže viesť k spomaleniu absorpcie a oneskoreniu účinku paracetamolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

PARALEN GRIP je kontraindikovaný v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.3). V druhom a treťom trimestri gravidity sa má použiť len v prípade, ak potenciálny prínos preváži potenciálne riziko pre plod.

Paracetamol

Paracetamol prechádza placentárnou bariérou. Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú toxicitu ani fetoneonatólnu toxicitu paracetamolu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky.

Pseudoefedrín

Pseudoefedrín nesmie byť podávaný v prvom trimestri gravidity. Malé množstvo pseudoefedrínu sa vylučuje do materského mlieka, avšak jeho účinky na dojča nie sú známe.

Dextrometorfán

Štúdie na zvieratách týkajúce sa reprodukčnej toxicity nepreukazujú, že dextrometorfán predstavuje potenciálne riziko pre ľudí.

Vysoké dávky dextrometorfánu však môžu spôsobiť respiračnú depresiu u novorodencov, aj v prípade, ak sa podávajú počas krátkej doby.

Dojčenie

PARALEN GRIP je počas dojčenia kontraindikovaný, keďže nemožno vylúčiť respiračnú depresiu u dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj keď sa liek užíva podľa odporúčania, táto liečba môže spôsobiť miernu ospalosť alebo závraty a ovplyvniť schopnosť reagovať v takom rozsahu, že schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje bude zhoršená. Toto riziko sa zvyšuje, ak sa liek užíva v kombinácii s alkoholom (pozri časť 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa v terapeutických dávkach vyskytujú len zriedkavo a s miernym klinickým priebehom.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
----------------------------------	--------------------	------------------

databázy MedDRA		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, Hemolytická anémia – predovšetkým u pacientov s deficitom glukózo-6- fosfátdehydrogenázy, Leukopénia, Neutropénia, Pancytopenia, Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie z precitlivenosti, Žihľavka, Fixný liekový Exantém, Angioedém, Bronchospazmus, Anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Pyroglutámová acidóza, u pacientov s predispozičnými faktormi pre depléciu glutatiónu (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy	Časté	Nespavosť, Úzkosť, Napätie, Nepokoj, Zmätenosť
	Neznáme	Halucinácie, Nervozita, Agitácia, Psychomotorická hyperreaktivita, Iritabilita, Zvýšená energia, Manické symptómy, ako je znížená potreba spánku, nadmerne veselá alebo podráždená nálada, prehnané sebavedomie, zvýšená aktivita alebo nepokoj, Trysk myšlienok, Rýchle rozprávanie, Roztržitosť, Lieková závislosť sa hlásila u jedincov, ktorí zneužívali dextrometorfán.
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Ospalosť, Závraty, Točenie hlavy
	Časté	Bolesť hlavy*
	Neznáme	Vertigo, Zhoršená výslovnosť* a nystagmus*, Dystónia najmä u detí, Mozgová príhoda, Somnolencia, Tremor
Poruchy oka	Neznáme	Ischemická očná neuropatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Arytmia
	Neznáme	Tachykardia, Palpitácie
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus
	Neznáme	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Ischemická kolitída, Sucho v ústach, Znížený apetít
	Časté	Nevolnosť, Vracanie, Zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Žltáčka
	Neznáme	Cytolytická hepatitída, ktorá môže viesť k akútnemu zlyhaniu pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Kožné reakcie ako je vyrážka so svrbením
	Veľmi zriedkavé	Erytém, Žihľavka, Závažné kožné reakcie, ako je toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), fixný liekový exantém (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Hyperhidróza
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Retencia moču, Dyziúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava, Malátnosť
	Neznáme	Smäd, Únava, Asténia, Bolesť na hrudi

* Pri vyšších dávkach (t.j. až do 10 mg/kg/deň) sa pozorovali bolesti hlavy, nystagmus a zhoršená výslovnosť.

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 liekom PARALEN GRIP okamžite vykonajte všetky vhodné opatrenia.

Paracetamol

Zvýšené riziko predávkovania paracetamolom, vrátane smrti, je najmä u starších pacientov, u pacientov s ochorením pečene, v prípade chronického alkoholizmu alebo u pacientov trpiacich chronickou podvýživou, ako aj u pacientov užívajúcich súbežne lieky indukujúce pečenné enzýmy.

Predávkovanie už relatívne nízkymi dávkami paracetamolu (8 – 15 g v závislosti na telesnej hmotnosti pacienta) môže mať za následok závažné poškodenie pečene a niekedy akútnu renálnu tubulárnu nekrózu.

K poškodeniu pečene po požití 5 alebo viac gramov paracetamolu môže dôjsť u pacientov s rizikovými faktormi ako je:

- dlhodobá liečba enzýmovými induktormi (karbamazepín, glutetimid, fenobarbital, fenytoín,

- rifampicín, primidón, ľubovník bodkovaný),
- pravidelná konzumácia väčšieho množstva alkoholu,
- pravdepodobnosť, že sú vyčerpané zásoby glutatiónu (napr. pri poruche príjmu potravy, cystickej fibróze, HIV infekcii, hladovaní, kachexii).

Symptómy

Do 24 hodín sa môže objaviť nauzea, vracanie, anorexia, bledosť, letargia a potenie. Bolesť v bruchu môže byť prvým príznakom poškodenia pečene a vzniká v priebehu prvých 24 hodín. Môže vzniknúť pečennová cytolýza, ktorá môže viesť k zlyhaniu pečene, metabolickej acidóze, gastrointestinálnemu krvácaniu, encefalopatii, diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, kóme až smrti. Komplikácie zlyhania pečene predstavujú metabolická acidóza, edém mozgu, krvácavé prejavy, hypoglykémia, hypotenzia, infekcia a renálne zlyhanie. Predĺženie protrombínového času je indikátorom zhoršenia funkcie pečene a preto sa odporúča jeho monitorovanie. 12 až 48 hodín po akútnom predávkovaní sa zvyšujú hladiny pečenných transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubínu spolu s poklesom hladiny protrombínu. Pacienti, ktorí užívajú indukory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, barbituráty, rifampicín) alebo majú v anamnéze abúzus alkoholu, sú náchylnejší na poškodenie pečene. K akútnemu renálnemu zlyhaniu môže dôjsť aj bez prítomnosti závažného poškodenia pečene. Inými prejavmi intoxikácie sú poškodenie myokardu, pankreatitída a pancytopenia.

Liečba

Okamžité začatie liečby je zásadné. Aj napriek absencii výrazných skorých príznakov majú byť pacienti neodkladne prevezení do nemocnice na poskytnutie okamžitej lekárskej pomoci. Príznaky môžu byť obmedzené na nevoľnosť alebo vracanie a nemusia poukazovať na závažnosť predávkovania alebo poškodenia orgánov. Použitie aktívneho uhlia je potrebné zvážiť do hodiny po predávkovaní. Pri akomkoľvek mechanizme predávkovania (p.o. alebo p.r.) sa odporúča monitorovanie plazmatickej koncentrácie paracetamolu. Koncentrácie paracetamolu v plazme majú byť merané po 4 hodinách alebo neskôr po požití (skôr merané koncentrácie sú nespoľahlivé). Liečba N-acetylcysteínom môže byť použitá do 24 hodín po požití paracetamolu, ale maximálny ochranný účinok sa dosiahne ak bol podaný do 8 hodín po požití. Účinnosť antidota prudko klesá po prekročení tejto doby. Hoci je N-acetylcysteín najúčinnější, ak sa podá do 8 hodín, môže stále poskytnúť určitý stupeň ochrany, ak sa podá až do 48 hodín po požití. Ak je to nutné, pacientovi má byť podaný N-acetylcysteín intravenózne v súlade so stanovenými dávkovacími schémami. Ak pacient nevracia, môže byť perorálne podanie metionínu vhodnou alternatívou v odľahlých oblastiach mimo nemocnice.

Ďalšie opatrenia závisia od závažnosti, povahy a priebehu klinických symptómov predávkovania paracetamolom a majú sa riadiť štandardným postupom intenzívnej starostlivosti.

Pseudoefedrín

Symptómy

Očakávané farmakologické účinky predávkovania sú spôsobené sympatomimetickými vlastnosťami pseudoefedrínu ovplyvňujúcich nervový systém, psychiku a kardiovaskulárny systém.

Liečba

Liečba je symptomatická a podporná, ošetrovanie zahŕňa štandardný postup (výplach žalúdka, zabezpečenie vitálnych funkcií).

Ak je potrebné, má sa začať dôkladné intenzívne monitorovanie s liečbou súvisiacich príznakov. Vylučovanie pseudoefedrínu sa zvýši znížením pH moču.

Dextrometorfán

Symptómy a prejavy

Dextrometorfán môže ojedinele vyvolať únavu a malátnosť, pri vyšších dávkach (t.j. až do 10 mg/kg/deň) sa pozorovali bolesti hlavy, nystagmus a zhoršená výslovnosť, neurologické príznaky vrátane ospalosti alebo závratov, točenie hlavy, nezreteľná reč, dystónia najmä u detí, psychotické poruchy vrátane halucinácií a zmätenosti.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/06891-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/06466-ZIB

Predávkovanie dextrometorfánom môže byť spojené s nevoľnosťou, vracaním, dystóniou, agitáciou, zmätenosťou, somnolenciou, stuporom, nystagmom, kardiotoxicitou (tachykardia, abnormálne EKG vrátane predĺženia intervalu QTc), ataxiou, toxickou psychózou so zrakovými halucináciami, hyperexcitabilitou.

V prípade nadmerného predávkovania sa môžu pozorovať nasledujúce príznaky: kóma, útlm dýchania, kŕče. Boli hlásené fatálne prípady predávkovania dextrometorfánom v kombinácii s inými liekmi (kombinovaná otrava).

Sérotonínový syndróm sa objavil v súvislosti s predávkovaním dextrometorfánom (pozri časť 4.4).

Liečba

– asymptomatickým pacientom, ktorí užili nadmerné dávky dextrometorfánu počas predchádzajúcej hodiny, sa môže podať aktívne uhlie.

– v prípade pacientov, ktorí užili dextrometorfán a majú útlm (sedáciu) alebo sú v kóme, možno zvážiť podanie naloxónu v obvyklých dávkach na liečbu predávkovania opioidmi. Pri záchvatoch sa môžu použiť benzodiazepíny a pri hypertermii v dôsledku sérotonínového syndrómu benzodiazepíny a externé ochladzovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné analgetiká a antipyretiká, anilidy, ATC kód: N02BE51

PARALEN GRIP je kombinácia analgetika a antipyretika paracetamolu, antitusika dextrometorfánu a sympatomimetika pseudoefedrínu.

Paracetamol je analgetikum – antipyretikum bez antiflogistickej aktivity a s dobrou gastrointestinálnou znášanlivosťou.

Neovplyvňuje glykémiu a je teda vhodný aj u diabetikov. Pretože neovplyvňuje výrazne krvnú zrážanlivosť ani u pacientov užívajúcich perorálne antikoagulanty, je možné ho takisto použiť u hemofilikov. Nemá vplyv na hladinu kyseliny močovej a jej vylučovanie do moču. Je možné použiť ho všade tam, kde sú kontraindikované salicyláty.

Analgetický účinok paracetamolu po jednorazovej terapeutickej dávke 0,5 – 1 g trvá 3 – 6 hodín, antipyretický 3 – 4 hodiny. Intenzita oboch účinkov zodpovedá kyseline acetylsalicylovej v rovnakých dávkach.

Dextrometorfán je 3-metoxyderivát levorfanolu. Má antitusický účinok, no v terapeutických dávkach nemá žiadne analgetické, dýchanie potláčajúce ani psychomimetické vlastnosti, a preto má malý návykový potenciál. Dextrometorfán vykazuje slabé sérotonergné vlastnosti.

K nástupu účinku dochádza 15 – 30 minút po perorálnom užití a trvanie účinku je približne 3 – 6 hodín.

Pseudoefedrín pôsobí dekonesciu nosovej a bronchiálnej sliznice.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Rýchlo sa distribuuje do všetkých tkanív a telesných tekutín. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne 10 – 60 minút po p.o. podaní. Prestupuje cez hematoencefalickú i placentárnu bariéru, do slín a do materského mlieka. Intenzívne sa biotransformuje, popri konjugáčnych reakciách dochádza k oxidatívnym pochodom, pričom vznikajú toxické metabolity. Pri podaní terapeutických dávok dochádza k rýchlej biotransformácii týchto hepatotoxických intermediálnych produktov za spolupôsobenia glutatiónu

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/06891-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/06466-ZIB

a vzniku merkaptúrových kyselín, ktoré sa vylučujú močom prevažne vo forme konjugátov, menej ako 5 % paracetamolu sa vylúči v nezmenenej forme. Biologický polčas sa pohybuje medzi 1 – 3 hodinami, pri ťažkej hepatálnej insuficiencii sa predlžuje až na 5 hodín. Pri renálnej insuficiencii nedochádza k jeho predĺženiu, ale pretože sa vylučuje najmä obličkami, je nutné dávku paracetamolu znižovať.

Dextrometorfán

Absorpcia

Dextrometorfán sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní a maximálne plazmatické koncentrácie v rozpätí od 5,2 do 5,8 ng/ml po podaní jednej dávky dextrometorfánu 60 mg sa dosiahnu v priebehu 2 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní dávky 50 mg dextrometorfánu sa vypočítal na $7,3 \text{ l} \pm 4,8 \text{ l}$ (priemer \pm štandardná odchýlka/SD).

Biotransformácia

Dextrometorfán podstupuje po perorálnom podaní rýchly a rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého priechodu) v pečeni. U ľudských dobrovoľníkov je hlavným faktorom farmakokinetiky dextrometorfánu geneticky kontrolovaná O-demetylácia (CYD2D6).

Vyzerá to tak, že pri tomto oxidačnom procese existujú rôzne fenotypy, čo vedie k veľkým rozdielom vo farmakokinetike medzi jedincami. Nezmetabolizovaný dextrometorfán spolu s tromi demetylovanými dextrometorfánovými metabolitmi morfinanového typu (tiež známe ako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan), boli identifikované vo forme konjugovaných produktov v moči.

Dextrometorfán, ktorý má tiež antitusický účinok, je hlavným metabolitom. U niektorých jedincov metabolizmus postupuje pomalšie a nezmenený dextrometorfán dominuje v krvi aj v moči.

Eliminácia

Podiel renálnej exkrécie (do 48 hodín po perorálnom podaní) sa môže meniť od 20 % do 86 % podanej dávky. Neviazané alebo konjugované metabolity sa vylučujú v moči a iba malý podiel liečiva sa eliminuje v nezmenenej forme.

Menej ako 0,1 % sa zistilo v stolici. Po podaní buď jednej alebo viacerých dávok bol priemerný eliminačný polčas v rozpätí 3,2 až 4 hodín.

Osobitné populácie

Pomalí metabolizéri cez CYP 2D6 (PM) v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi (RM)

Hodnoty C_{\max} , AUC a $t_{1/2}$ sú pre dextrometorfán vyššie u osôb PM ako u osôb RM, t.j. 16 – násobne vyššie pre C_{\max} , 150 – násobne pre AUC a 8 – násobne pre $t_{1/2}$ (19,1 v porovnaní s 2,4 hodinami).

Hodnoty $t_{1/2}$ sú v niektorých prípadoch osôb PM predĺžené až na 45 hodín.

Pseudoefedrín

Pseudoefedrín je úplne absorbovaný zo zažívacieho traktu, takmer vôbec sa nemetabolizuje. 70 – 90 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Eliminačný polčas závisí od pH moču: pri kyslom je 5 – 8 hodín, pri alkalickom sa predlžuje na 9 – 15 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Paracetamol:

Akútna toxicita:

perorálne podanie u myši LD₅₀ 338 mg/kg

intraperitoneálne u myši LD₅₀ 500 mg/kg

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

Dextrometorfán:

Akútna toxicita:

perorálne podanie u potkana LD₅₀ 350 mg/kg

perorálne podanie u myši LD₅₀ 165 mg/kg

subkutánne podanie u potkana LD₅₀ 423 mg/kg

Chronická a subchronická toxicita

Štúdie subchronickej a chronickej toxicity vykonané na psoch a potkanoch neodhalili žiadne dôkazy toxických účinkov špecifických pre dextrometorfán.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

Bakteriálny test pre bodové mutácie bol negatívny. Test na chromozómové aberácie bol negatívny. U štruktúrne príbuzných zlúčenín vrátane morfinu, kodeínu, nalbufínu, buprenorfinu, naloxónu, hydromorfonu, levorfanolu a oxykodónu sú k dispozícii prevažne negatívne údaje o genotoxicite a karcinogenicite. Celková významnosť dôkazov pre dextrometorfán a jeho štruktúrne analógy sa prikláňa k záveru, že táto trieda zlúčenín založených na fenantréne a predovšetkým dextrometorfán nie sú *in vitro* a *in vivo* genotoxické a pre pacienta nepredstavujú žiadne karcinogénne riziko. Nevykonali sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie tumorogénneho potenciálu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie embryotoxicity, perinatálnej/postnatálnej toxicity a fertility na potkanoch preukázali negatívne výsledky až do dávky 50 mg/kg/deň.

Pseudoefedrín:

Akútna toxicita:

perorálne podanie u myši LD₅₀ 371 mg/kg

intraperitoneálne podanie u myši LD₅₀ 202 mg/kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza

povidón

predželatinovaný kukuričný škrob

sodná soľ kroskarmelózy

kyselina stearová

Obalová vrstva:

hypromelóza

makrogol

mastenec

oxid titaničitý E171

simetikónová emulzia SE 4

zeleň laková E 104/132

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu: priehľadný PVC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
Veľkosť balenia: 10, 12 alebo 24 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0033/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. februára 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023