

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Saridon®

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

- paracetamol 250 mg
- propifenazon 150 mg
- kofein 50 mg

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za lajšanje bolečin, kot so glavobol, zobobol, menstrualne bolečine, pooperacijske in revmatične bolečine. Za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature pri prehladu in gripi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Enkratni odmerki

Odrasli: 1-2 tableti

Mladostniki, stari 12 do 16 let: 1 tableta

Če je treba, se sme vzeti največ tri enkratne odmerke v 24 urah.

Tablete je treba vzeti z zadostno količino vode ali druge tekočine.

Navodilo za uporabo bolniku pojasnjuje, naj analgetikov brez recepta ne jemlje dlje kakor en teden ali v večjih odmerkih od priporočenih, razen če zdravnik predpiše drugače.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Saridon ne uporabljamo, če je prisotno katero koli od naštetih stanj:

- preobčutljivost za pirazolone ali sorodne spojine (za zdravila, ki vsebujejo fenazon, propifenazon, aminofenazon, metamizol),
- preobčutljivost za zdravila, ki vsebujejo fenilbutazon,
- znana preobčutljivosti za paracetamol, acetilsalicilno kislino ali kofein,
- dedno pomanjkanje glukoze -6-fosfatne dehidrogenaze pri hemolitični anemiji,
- akutna jetrna porfirija.

Zdravila Saridon ne dajemo otrokom do 12 leta starosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebno previdno je treba ravnati (tako, da zmanjšamo odmerke in/ali podaljšamo čas med odmerki) pri:

- prizadetem delovanju jeter (npr. v primeru kronične zlorabe alkohola ali hepatitisa),
- zmanjšanem delovanju ledvic,

- Gilbertovem sindromu (nihajoča zlatenica kot posledica pomanjkanja glukuronil transferaze),
- hematopoetski disfunkciji.

Zaradi zelo redkega, vendar možnega resnega tveganja za pojav šoka uporabljamo zdravilo Saridon le tedaj, ko je potrebno zdraviti bolečino ali visoko telesno temperaturo.

Bolnike je treba obvestiti, da naj analgetikov ne jemljejo redno dalj časa, razen če jim tako naroči zdravnik.

Dolgotrajno jemanje analgetikov s paracetamolom, kar se kaže v velikih kumulativnih odmerkih, lahko v redkih primerih povzroči analgetično nefropatijo in pretežno nepovratno ledvično insuficienco.

Stalno jemanje analgetikov za zdravljenje glavobola lahko privede do kroničnega glavobola.

Posebno previdno morajo zdravilo Saridon uporabljati bolniki z astmo, kroničnim rinitisom ali kronično koprivnico, zlasti tisti, ki so preobčutljivi za druge protivnetne učinkovine.

Pri nekaterih posebno občutljivih bolnikih so poročali o posameznih primerih astmatičnega napada in anafilaktičnega šoka v povezavi z jemanjem propifenazona in paracetamola.

Tega zdravila ne smemo uporabljati po izteku roka uporabnosti natisnjene na ovojnini.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem z zdravilom Saridon se je tako kot pri vseh ostalih analgetikih treba izogibati uživanju alkoholnih pijač, saj individualne reakcije organizma niso predvidljive.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki spodbujajo jetrno encimsko delovanje, na primer nekaterih hipnotikov, antiepileptikov (npr. fenobarbital, fenitoin in karbamazepin) in rifampicina, je toksičnost paracetamola za jetra celo v običajnih, sicer neškodljivih odmerkih, zvečana. Enako velja za zlorabo alkohola.

Upočasnitev praznjenja prebavil, na primer po jemanju propantelina, zmanjša hitrost absorpcije paracetamola in začetek analgetičnega delovanja nastopi kasneje. Pospešeno praznjenje želodca, na primer po uporabi metoklopramida, zveča hitrost absorpcije.

Pri sočasnem jemanju kloramfenikola (zelo redko se predpisuje za peroralno uporabo) je lahko izločanje kloramfenikola upočasnjeno in tveganje zastrupitve zvečano.

Pri uporabi metoklopramida se hitrost absorpcije zveča. Klinični pomen interakcije paracetamola in varfarina ali derivatov kumarina še ni znan. Dolgotrajna, stalna uporaba paracetamola naj se zato pri bolnikih zdravljenih s peroralnimi antikoagulanti, izvaja le pod zdravniškim nadzorom.

Pogostost nevtropenije (zmanjšanja števila belih krvničk) je zvečana, če se hkrati s paracetamolom uporablja zidovudin (AZT). Zdravilo Saridon in zidovudin se smeta sočasno uporabljati le po zdravnikovem nasvetu.

Kofein je antagonist mnogih učinkovin s sedativnim delovanjem, na primer barbituratov, antihistaminikov itd. Kofein zveča s simpatomimetiki, tiroksinom in drugimi učinkovinami povzročeno tahikardijo. S spojinami s širokim spektrom učinkov (npr. benzodiazepini) je medsebojno delovanje raznovrstno in nepredvidljivo. Peroralni kontraceptivi, cimetidin in disulfiram zavirajo presnovo kofeina, barbiturati in kajenje pa ga pospešujejo. Kofein zmanjšuje izločanje teofilina. Kofein zveča možnost razvoja odvisnosti od snovi, kot je efedrin. Sočasno jemanje nekaterih inhibitorjev giraze lahko podaljša izločanje kofeina in njegovega metabolita paraksantina.

Čeprav bi bilo teoretično možno, ni kliničnih dokazov, da kofein zveča možnost razvoja odvisnosti od analgetikov, kot je paracetamol.

4.6 Nosečnost in dojenje

Paracetamol: S poskusi na živalih niso ugotovili teratogenega delovanja. Ni podatkov o neželenih učinkih na nerojenega otroka, vendar nadzorovanih študij pri človeku ni na voljo.

Propifenazon: S poskusi na živalih niso ugotovili teratogenih ali embriotoksičnih učinkov, vendar izkušenj z uporabo zdravila Saridon pri nosečnicah ni dovolj.

Ustreznih podatkov o sočasni uporabi paracetamola in propifenazona pri nosečnicah ni, zato uporabe zdravila Saridon med nosečnostjo ne priporočamo, zlasti ne med prvim trimesečjem in v zadnjih šestih tednih (slednje zaradi možnosti zaviranja biosinteze prostaglandinov in posledičnega zaviranja poroda).

Ker zdravilne učinkovine zdravila Saridon prehajajo v materino mleko, in ker otroški encimski sistem ni dozorel, naj doječe matere ne uporabljajo zdravila Saridon.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Saridon velja za varno zdravilo kar zadeva vožnjo oziroma ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Alergijske reakcije (kožni izpuščaj, koprivnica) so po uporabi zdravila Saridon opazili le občasno. Zelo redko se pojavljajo reakcije preobčutljivosti s simptomi, kot so srbež, eritem, koprivnica, angioedem, dispneja ali astma. Poročali so o posameznih primerih anafilaktičnih reakcij ali anafilaktičnega šoka, trombocitopenije, levkopenije, agranulocitoze ter pancitopenije, povezane z uporabo paracetamola in propifenazona.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po zaužitju prevelikih odmerkov paracetamola se znaki zastrupitve pogosto pojavijo v 24 do 48 urah, lahko pa tudi pozneje. Zastrupitev je hujša pri sočasnem uživanju alkohola. Poškodba jeter (hepatocelularna nekroza) in oslabitev jetrne funkcije se lahko pojavita in napredujeta do jetrne kome. Možno je, da se klinični znaki poškodbe jeter pokažejo šele 2 do 4 dni po domnevnem zaužitju prevelikega odmerka. Izpiranje želodca je priporočljivo, če ga je mogoče izvesti v šestih urah po domnevnem zaužitju prevelikega odmerka. Citotoksične učinke je mogoče zmanjšati z intravenskim dajanjem sulfhidrilnih spojin, kot sta cistamin ali N-acetilcistein, če je mogoče v osmih urah po zaužitju prevelikega odmerka. Posamezna poročila opisujejo akutno odpoved ledvic po zaužitju prevelikega odmerka paracetamola.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki
Oznaka ATC: N02BE51

Zdravilo Saridon vsebuje paracetamol in propifenazon, ki delujeta protibolečinsko in protivročinsko, hkrati z majhnim odmerkom kofeina. S študijami na živalih so ugotovili, da je akutna toksičnost kombinacije paracetamola in propifenazona v razmerju 5 proti 3 (kakršno je v zdravilu Saridon), manjša kakor toksičnost posamezne učinkovine. Analgetični učinek kombinacije nastopi v 30 minutah in traja več ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol: Peroralno vnešeni paracetamol se pri ljudeh hitro in popolno absorbira. Najvišja serumska koncentracija je dosežena po 30 do 90 minutah.

Po zaužitju ene tablete zdravila Saridon, ki vsebuje 250 mg paracetamola, je najvišja serumska koncentracija (C_{max}) dosežena po 32 ± 18 minutah (t_{max}).

Volumen porazdelitve paracetamola je približno 0,95 l/kg. V krvi, plazmi in slini paracetamol doseže podobne koncentracije. V cerebrospinalni tekočini so koncentracije za polovico nižje od plazemskih. Koncentracija paracetamola v maščobnem tkivu je nizka. Vezava na plazemske beljakovine je manjša od 10 %. Paracetamol prehaja placento in se izloča tudi v materino mleko.

Pri terapevtskih odmerkih se paracetamol konjugira predvsem v jetrih z glukuronsko kislino (približno 60 %) in z žveplovo kislino (približno 35 %).

Po dajanju zdravila Saridon je povprečni razpolovni čas paracetamola $2,3 + 0,5$ ur. Skoraj celotni odmerek paracetamola se v 24 urah izloči z urinom predvsem kot neaktivni konjugat glukuronida in sulfata.

Pri otrocih je razpolovni čas nekoliko krajši, pri starostnikih pa nekoliko daljši. Pri nezadostnem delovanju jeter in ledvic sta presnavljanje in izločanje paracetamola lahko upočasnjena.

Propifenazon: Propifenazon se po peroralnem jemanju hitro in popolno absorbira. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže po približno 30 minutah. Višje plazemske koncentracije propifenazona so dosežene po dajanju kombinacije 250 mg paracetamola in 150 mg propifenazona, kot je to v zdravilu Saridon (C_{max} propifenazona je $2,5 \pm 0,9$ $\mu\text{mol/ml}$ po aplikaciji zdravila Saridon in $1,7 \pm 0,4$ $\mu\text{mol/mg}$ po samostojni aplikaciji 150-mg odmerka propifenazona).

Vezava na plazemske beljakovine je majhna (približno 10-%). Propifenazon prehaja placento in se izloča tudi v materino mleko.

Propifenazon se presnavlja pretežno v jetrih. Glavni metabolit N-dimetilpropifenazon se izloča z urinom (80 %).

Pri uporabi kombinacije 250 mg paracetamola in 150 mg propifenazona, kot je v zdravilu Saridon, je razpolovni čas propifenazona zvečan od 64 ± 10 min na 77 ± 10 minut.

Skoraj celotni odmerek propifenazona se v 24 urah izloči z urinom pretežno v obliki konjugatov z glukuronsko kislino, samo približno 1 % se z urinom izloči kot nespremenjeni propifenazon. Pri nezadostnem delovanju jeter ali ledvic sta presnova in izločanje propifenazona lahko upočasnjena.

Kofein: Kofein se po peroralnem jemanju hitro in skoraj popolnoma absorbira. Po peroralnem odmerku 5 mg/kg se najvišja koncentracija (C_{max}) doseže v 30 do 40 minutah. Volumen porazdelitve kofeina je 0,5 l/kg. Kofein prehaja placento in se izloča tudi v materino mleko.

Glavni metaboliti kofeina, ki se izločajo z urinom so: 1-metilsečna kislina, 1-metilksantin ter 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracil.

V blatu je glavni presnovek 1,7-dimetilsečna kislina.

Povprečni razpolovni čas kofeina je med 4 in 6 urami. Kofein in njegovi presnovki se pretežno izločajo z urinom (86 %), nespremenjenega kofeina je največ 2 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

5.3.1 Akutna toksičnost

Akutno toksičnost (LD-50) so preskušali na podganah s kombinacijo 250 mg paracetamola in 150 mg propifenazona in z obema učinkovinama posamezno.

Rezultati so v preglednici:

Učinkovine	LD 50 mg/kg peroralno	95% interval zaupanja mg/kg
propifenazon	1414	519,5 ± 2089
paracetamol	2500	*
kombinacija paracetamol/ propifenazon	3684	2011-30730

* ni statistične obdelave

Uporabljena kombinacija je manj toksična od posameznih učinkovin (glede na LD-50).

V drugi študiji so prav tako na podganah ocenili, da je LD-50 za zdravilo Saridon nekoliko nad 2000 mg/kg.

5.3.2 Subakutna toksičnost

10- do 20- kratne maksimalne terapevtske odmerke zdravila Saridon za ljudi (8 tablet na dan) so 12 tednov dajali 80 podganam. 10-kratne odmerke so živali prenesle brez znakov zastrupitve. Pri 20-kratnih odmerkih so opazili blago zmanjšanje telesne mase pri osebkih moškega spola in zmerno hepatomegalijo pri vseh živalih, vendar brez smrtnih primerov.

Laboratorijske preiskave niso pokazale od velikosti odmerkov odvisnih sprememb. Znakov poškodb jeter niso opazili (SGOT in SGPT nista bila zvečana).

Kronično toksičnost in kancerogenost propifenazona so proučevali na 50 podganah s stalnim dodajanjem propifenazona v hrano v koncentracijah 320, 1000 in 3200 ppm 105 zaporednih tednov. Specifične toksičnosti za tarčne organe ali tumorogenega učinka niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza, hipromeloza, Esma Spreng[®], koruzni škrob, smukec, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabe

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 tabletami v pretisnem omotu.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bayer Pharma d.o.o., Celovška 135, 1001 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.03.2005