

Příloha č. 2 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls36251/2008

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SARIDON

tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje:

Paracetamolium 250 mg

Propyphenazonum 150 mg

Coffeinum 50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, z jedné strany s půlicí rýhou, z druhé strany vyraženo „*Saridon*“ mezi linkami.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- K mírnění bolesti jako je bolest hlavy, zubů, menstruační bolest, postoperační bolest. K mírnění bolesti a horečky spojených s akutním zánětem horních cest dýchacích a chřipkou.

4.2. Dávkování a způsob podání

Jednotlivá dávka:

Dospělí: 1-2 tablety

Adolescenti ve věku 12-18 let: 1 tableta.

Jednotlivá dávka může být opakována v intervalu 4-6 hodin.

V případě potřeby lze podávat jednotlivou dávku až třikrát během 24 hodin.

Tablety je vhodné zapít dostatečným množstvím vody nebo jiné tekutiny.

Jako volně prodejné analgetikum může být *Saridon* užíván nejdéle 1 týden a v uvedených doporučených dávkách. Při překročení této doby nebo dávek je nutné vždy pečlivě zvážit poměr přínosu léčby a jejího rizika pro pacienta. Obecně se doporučuje pouze krátkodobé podávání přípravku u akutně vzniklých nebo u opakujících se krátce trvajících bolestivých stavů.

Nesmí být překročena maximální denní dávka 4 gramy paracetamolu.

Pediatrická populace:

Přípravek mohou užívat adolescenti (12-18let) v dávkách uvedených výše. Přípravek nesmí užívat děti mladší 12 let.

Starší pacienti:

Není nutná žádná úprava dávkování.

Poškození jater

U pacientů s onemocněním jater je vhodné zvážit redukci dávky.

Při závažné hepatální insuficienci (Child-Pugh je větší než 9), akutní hepatitidě nebo akutní hepatální porfyrii je přípravek kontraindikován.

Poškození ledvin

Při renální insuficienci je nutné dávkování upravit: při glomerulární filtraci

50-10 ml/min lze podávat přípravek v intervalech po 6 hodinách, při hodnotě nižší než 10 ml/min je Saridon kontraindikován.

4.3. Kontraindikace

- * hypersenzitivita na léčivé látky propyfenazon, paracetamol, kofein nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- * hypersenzitivita na deriváty pyrazolonu (fenazon, aminofenazon, metamizol);
- * hypersenzitivita na přípravky obsahující fenybutazon;
- * známá přecitlivělost na kyselinu acetylsalicylovou a jiná nesteroidní antirevmatika
- * vrozená deficeince glukozo-6-fosfátdehydrogenázy (projevující se hemolytickou anemií)
- * akutní hepatální porfyrie
- * závažná hepatální insuficience (Child-Pugh je větší než 9)
- * akutní hepatitida
- * závažná renální insuficience.

Saridon nesmí být podáván dětem mladším 12 let.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost při indikování léčby přípravkem Saridon (snížení jednotlivé nebo denní dávky) vyžadují následující stavy:

- * snížené jaterní funkce (např. při chronickém alkoholismu či hepatitidě);
- * snížené renální funkce;
- * poškození hematopoetického systému;
- * Gilbertův syndrom (intermitentní ikterus při deficienci glukuronyltransferázy).

Užívání paracetamolu u těchto pacientů může vést k výraznější hyperbilirubinémii a výraznějším projevům žloutenky.

Zvláštní opatrnost vyžaduje léčba u pacientů s astmatem, chronickou rinitidou nebo chronickou urtikárií.

Z důvodu hepatotoxicity paracetamolu je třeba pacienty upozornit, aby nepřekračovali doporučené dávkování a aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol. Nebezpečí předávkování je vyšší u pacientů s onemocněním jater.

Zvýšení jaterní toxicity u paracetamolu a to i při podání terapeutických dávek může způsobit souběžné podávání jiných hepatotoxických léků, induktorů jaterních enzymů, alkoholismus nebo sepse. Během léčby přípravkem Saridon se nesmí požívat alkohol.

Dlouhodobé užívání paracetamolu může vést k vážnému poškození jater, jako například k jaterní cirhóze. Akutní nebo chronické předávkování může vést k závažné hepatotoxicitě, někdy až s letálním koncem. Při dlouhodobém podávání paracetamolu je třeba v pravidelných intervalech monitorovat jaterní funkce, především při užívání vyšších dávek.

Nepřetržité užívání paracetamolu, zvláště pokud je užíván v kombinaci s jinými analgetiky, může vést k trvalému poškození ledvin a k riziku renálního selhání (analgetická nefropatie).

Nepřetržité užívání analgetik při bolestech hlavy může vést k chronické cefalgii.

Při podání terapeutických dávek se může objevit zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT).

Pití nadměrného množství kávy nebo čaje spolu s užíváním tablet může způsobit pocit napětí a podrážděnosti.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obdobně jako u ostatních analgetik se nemá při léčbě přípravkem Saridon požívat alkohol, neboť individuální reakci nelze předvídat.

Současné užívání přípravků zvyšujících aktivitu jaterních enzymů (např. hypnotika, antiepileptika jako fenobarbital, fenytoin a karbamazepin) či rifampicinu může vést k potenciaci hepatotoxicity paracetamolu. Tato situace nastává i při abusu alkoholu. Při pomalém vyprazdňování žaludku (např. po požití propanthelinu) může dojít ke snížení vstřebávání paracetamolu ze zažívacího traktu a tím opožděnému nástupu účinku. Při zrychleném vyprazdňování žaludku (např. po požití metoklopramidu) rychlost vstřebávání je vyšší.

Paracetamol zvyšuje plazmatické hladiny chloramfenikolu, čímž vzrůstá riziko toxického poškození organismu antibiotikem.

Klinická závažnost interakcí paracetamolu s warfarinem nebo kumarinovými deriváty není známá. Pravidelné a dlouhodobější užívání paracetamolu společně s perorálními antikoagulancii by proto mělo být prováděno za lékařského dohledu.

Při současném podávání paracetamolu a AZT (zidovudin) je pozorován vysoký výskyt neutropenie. Proto současné užívání Saridonu a AZT je možné jen na základě lékařského doporučení a sledování.

Zvýšené riziko hepatotoxicity existuje při současném užívání paracetamolu a isoniazidu.

Snížený účinek lamotriginu je možný při současném podávání paracetamolu a lamotriginu.

Kofein vykazuje antagonismus vůči mnohým látkám se sedativním účinkem (barbituráty, antihistaminika atd.). Kofein zvyšuje tachykardii způsobenou sympatomimetiky, tyroxinem atd. U látek se širokým spektrem účinků (např.

benzodiazepiny) se interakce mohou objevit v různých formách a intenzitě. Orální kontraceptiva, cimetidin a disulfiram snižují metabolismus kofeinu a barbiturátů. Kofein zpomaluje eliminaci teofylinu. Kofein zvyšuje riziko vzniku závislosti u látek jako efedrin. Současné užívání některého přípravku ze skupiny inhibitorů gyrázy může prodloužit eliminační poločas kofeinu a jeho metabolitu paraxantinu. Ačkoliv se jedná o teoretický předpoklad, nejsou k dispozici klinické důkazy, že kofein stupňuje riziko vzniku návyku na analgetika typu paracetamol.

Nestroidní protizánětlivé léky včetně propyphenazonu mohou zvýšit účinek antikoagulantů jako například warfarinu a zvýšit riziko krvácení.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Paracetamol.

Údaje z epidemiologických studií při terapeutickém užívání paracetamolu neprokázaly nežádoucí účinky týkající se těhotenství nebo vývoje plodu. Prospektivní údaje shromážděné během předávkování v těhotenství prokázaly, že neexistuje zvýšené riziko malformací. Ani údaje z reprodukčních studií při perorálním užívání paracetamolu neprokázaly výskyt malformací nebo fetotoxicity.

Nedoporučuje se, aby byl paracetamol užíván u těhotných žen dlouhodobě, ve vysokých dávkách nebo v kombinaci s jinými léky.

Paracetamol může být užíván během těhotenství v doporučených dávkách.

Propyphenazon.

Studie na laboratorních zvířatech neprokázaly teratogenní nebo embryotoxické efekty. Nicméně vzhledem k nedostatku zkušeností se doporučuje, aby lék byl podáván těhotným jen v případech, kdy benefit z léčby převyší možná rizika.

Kofein

Nejsou dostupné žádné údaje při podání v těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímý ani nepřímý škodlivý účinek s ohledem na těhotenství, vývoj embrya/plodu, na porod nebo postnatální vývoj. Epidemiologické studie naznačují, že použití kofeinu během těhotenství má za následek nízkou porodní hmotnost, spontánní potrat a předčasný porod. Na základě těchto zjištění se doporučuje, aby maximální denní dávka kofeinu nebyla větší než 300 mg (káva, čaj, sycené nápoje).

Vzhledem k chybějícím relevantním údajům o účinku kombinace paracetamol, propyphenazon a kofein na těhotné ženy se nedoporučuje přípravek Saridon během těhotenství užívat, zejména v prvním trimestru a během posledních šesti týdnů gravidity (vzhledem k inhibici biosyntézy prostaglandinů a následném oslabení porodních stahů).

Kojení:

Paracetamol, přechází do mateřského mléka pouze v malém množství, které není klinicky signifikantní. Paracetamol ani jeho metabolity nebyly v moči kojence prokázány. Dosud nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kojence. Paracetamol lze během kojení užívat v doporučených dávkách.

Protože je kofein vylučován do mateřského mléka a jeho biologický poločas je prodloužen u dětí do věku 6 měsíců, neměl by být kofein kojícími ženami užíván.

Vzhledem k chybějícím relevantním údajům o účinku kombinace paracetamol, propyphenazon a kofein během kojení se nedoporučuje přípravek Saridon při kojení užívat. Před podáváním kombinovaných léčivých přípravků je třeba dát přednost léčbě přípravky jednosložkovými se známým účinkem, které jsou pro kojící ženy vhodnější.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů se po užití přípravku Saridon objevily závratě a somnolence. Pacienti by měli být opatrní při vykonávání činností, které vyžadují pozornost.

4.8. Nežádoucí účinky

Níže uvedené nežádoucí účinky byly získány na základě spontánních hlášení, není tedy možné jejich rozdělení dle kategorie CIOMS.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-změny v krevním obraze včetně trombocytopenie, trombocytopenické purpury, leukopenie a pancytopenie

Gastrointestinální poruchy:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-nauzea, zvracení, žaludeční dyskomfort, průjem a bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-poškození jater, hepatitída, jaterní selhání závislé na dávce, hepatální nekróza (včetně fatálního konce)

Chronické užívání neschválených dávek může vést k hepatální fibróze a cirhóze včetně fatálního konce.

Poruchy imunitního systému:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-alergické reakce, anafylaktická reakce a anafylaktický šok

Poruchy nervového systému:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-závratě, somnolence

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-poškození ledvin, zvláště v případě předávkování

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-bronchospasmus a astma včetně analgetického astmatického syndromu

Poruchy kůže a pokožní tkáně:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

-vyrážka, svědění, kopřivka, alergický edém a angioedém, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, kožní erupce, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza (včetně fatálního konce).

4.9. Předávkování

Symptomy z předávkování při otravách paracetamolem se objevují mezi 24-48 hodinami, ale mohou se dostavit s větší prodlevou. K otravě dochází častěji při současném požití alkoholu. Může dojít k jaternímu poškození (nekróza hepatocytů) a zhoršení jaterních funkcí, které mohou vyústit do jaterního kómatu. Klinické projevy jaterního poškození na začátku chybí, neboť se manifestují až 2-4 dny po předávkování. Výplach žaludku jako možné léčebné opatření je účinné v době do 6 hodin po předpokládaném předávkování. Cytotoxické poškození hepatocytů zmenšuje intravenózní podání sulfhydriových sloučenin jako cysteamin nebo N-acetylcystein, jsou-li podány do 8 hodin od požití dávky.

Byla publikována samostatná sdělení o akutním renálním selhání po předávkování paracetamolem.

Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest hlavy, třes, nervozitu a podrážděnost.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika, antipyretika

ATC kód: N02BE51

Saridon obsahuje paracetamol a propyphenazon, léčivé látky s analgetickým a antipyretickým efektem, a nízkou dávkou kofeinu.

Analgetický efekt uvedené kombinace se dostavuje za 30 minut a trvá několik hodin.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

V lidském organismu se paracetamol po perorálním podání rychle absorbuje, absorpce je kompletní. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 30-90 minut.

Po užití jedné tablety přípravku Saridon o obsahu 250 mg paracetamolu maximální koncentrace $4,3 \pm 17 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}) bylo dosaženo za 32 ± 18 minut (t_{max}).

Distribuční objem paracetamolu je asi 0,95 l/kg. Podobné koncentrace paracetamolu jsou dosaženy v krvi, plazmě a slinách. Koncentrace v mozkomíšním moku je asi poloviční oproti plazmě. Nízká koncentrace je pouze v tukových tkáních. Vazba na plazmatické proteiny je nižší než 10% .

Paracetamol proniká placentární bariérou a je také vylučován do mateřského mléka. Po terapeutických dávkách je paracetamol konjugován s kyselinou glukuronovou (asi 60%) a kyselinou sírovou (asi 35%), převážně v játrech.

Eliminanční poločas po požití přípravku Saridon tbl. je 2,3 +/- 0,5 hodin. Prakticky celá dávka paracetamolu je vyloučena z organismu močí během 24 hodin, především ve formě neaktivních konjugátů kyseliny glukuronové a sírové.

U dětí je poločas eliminace paracetamolu nepatrně zkrácený, u starých osob je prodloužený. V případě hepatální nebo renální insuficience může dojít k prodloužení metabolismu a eliminace paracetamolu.

Propyphenazon

Propyphenazon po perorálním podání je absorbován rychle a kompletně. Maximální plazmatická koncentrace je dosažena za asi 30 minut. Vyšší plazmatické koncentrace propyphenazonu je dosaženo po užití kombinace paracetamolu a propyphenazonu v poměru dávek 250 mg a 150 mg (jako v případě Saridonu). Cmax propyphenazonu po podání Saridonu je 2,5 +/- 0,9 µmol/ml a po podání samotného propyphenazonu 1,7 +/- 0,4 µmol/ml.

Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (kolem 10 %). Propyphenazon prochází placentární bariérou a je také vylučován do mateřského mléka.

Propyphenazon je metabolizován hlavně v játrech. Hlavní metabolit,

N-desmethylpropyphenazon, je vylučován močí (80%).

Po kombinovaném podání paracetamolu (250 mg) s propyphenazonem (150 mg), stejně jako je obsah v přípravku Saridon, dochází k prodloužení poločasu propyphenazonu z 64 +/- 10 minut na 77 +/- 10 minut.

Téměř celá dávka propyphenazonu je vyloučena do moče během 24 hodin, hlavně jako konjugáty kyseliny glukuronové. Pouze asi 1% propyphenazonu je vyloučeno do moče v nezměněné formě.

V případě jaterního nebo renálního poškození může dojít k prodloužení metabolismu a eliminace propyphenazonu.

Kofein

Absorpce kofeinu po perorálním podání je rychlá a téměř úplná. Po perorální dávce 5 mg/kg Cmax je dosaženo za 30-40 minut. Distribuční objem kofeinu je přibližně 0,5 l/kg. Kofein proniká placentární bariérou a je také vylučován do mateřského mléka.

Hlavní metabolity kofeinu, které jsou vylučovány močí, představuje kyselina 1-methylmočová, 1-methylxanthin a 5-acetyl-6-amino-3-methyluracil. Hlavní metabolit, který je vylučován stolicí, je kyselina 1,7-dimethylmočová.

Střední poločas eliminace kofeinu je 4-6 hodin. Kofein a jeho metabolity jsou vylučovány především do moče (86%), ne více jak 2% jsou vylučovány v nezměněné podobě.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

5.3.1. Akutní toxicita

Hodnoty LD50 jsou odvozeny ze studií akutní toxicity, ve kterých byla potkanům podávána jedna perorální dávka a byli sledováni po dobu 24 hodin. LD50 činila 1140 mg/kg pro propyphenazon, 2120 mg/kg pro paracetamol a 2600 mg/kg pro Saridon.

Byly provedeny další studie dle nových metodik a v souladu se správnou laboratorní praxí. V těchto studiích byla potkanům podávána perorálně jedna dávka a byli sledováni po dobu 15 dnů. Výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Léčivá látka	LD ₅₀ (mg/kg,perorálně)	95% interval (mg/kg)
Propyphenazon	1,414	519.5 - 2,089
Paracetamol	2,500	není vyhodnoceno
Paracetamol + Propyphenazon(5:3)	3,684	2,011 - 30,730

5.3.2. Subakutní toxicita

Dávky ve výši 10 a 20násobku maximální terapeutické dávky přípravku Saridon podávané lidem (8 tablet na den) byly aplikovány 60 potkanům během 12 týdnů. Desetinásobky terapeutické dávky byly tolerovány bez toxických nežádoucích účinků. Při dvacetinásobku dávky byl zjištěn pokles hmotnosti zvířat, hlavně u samců a střední hepatomegalie u všech zvířat. K úhynu potkanů nedošlo. Výsledky laboratorních sledování nevedly k modifikaci dávkování. Nebyly pozorovány příznaky jaterního poškození (transaminázy nejevily elevaci).

5.3.3. Chronická toxicita

Chronická toxicita a kancerogenita propyphenazonu byla zkoumána na 50 potkanech kontinuálně krmených s příměsí propyphenazonu v koncentraci 320, 1000 a 3200 ppm během po sobě jdoucích 105 týdnů. Vyhodnocení studie neprokázalo toxické orgánové poškození ani kancerogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa, kukuřičný škrob, mastek, magnesiumstearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, formaldehyd-kasein

6.2. Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

(Al / bílý neprůhledný PVC) blistr, krabička.

Velikost balení: 10 tablet, 20 tablet

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku, a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/250/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9.12.1998/13.6.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.6.2012