

Příloha č. 1 ke sdělení sp.zn.sukls119766/2011

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ATARALGIN

tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Paracetamol 325 mg, Guaifenesinum 130 mg, Coffeinum 70 mg v 1 tabletě
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé až téměř bílé tablety s půlicí rýhou.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Horečka, zejména při akutních infekčních onemocněních, bolesti hlavy, zubů, bolesti vertebrogenního původu, bolesti svalů nebo kloubů při chřipkových onemocněních..

4.2. Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Individuální, 1 - 2 tablety, dále podle potřeby několikrát denně (v intervalech nejméně čtyřhodinových) do 6 tablet denně. Nejvyšší jednotlivá dávka jsou 3 tablety.

Snížená funkce ledvin a/nebo jater

Při vážném poškození ledvin s hodnotami clearance kreatininu < 10 ml/min musí být interval mezi jednotlivými dávkami nejméně 8 hodin. Při clearance kreatininu 10-50 ml/min musí být interval mezi jednotlivými dávkami nejméně 6 hodin. Maximální jednotlivá dávka je 1 tableta.

U pacientů se sníženou funkcí jater musí být dávka snížena a interval mezi jednotlivými dávkami prodloužen. U pacientů s těžkou jaterní insuficiencí je Ataralgin kontraindikován.

U starších pacientů není třeba zvláštní úprava dávkování přípravku.

4.3. Kontraindikace

Známá přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, Těžké formy hepatální insuficience, akutní hepatitida, alkoholismus, myasthenia gravis, myastenický syndrom.

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Po dobu léčby Ataralginem se nesmí pít alkoholické nápoje.

Dávky paracetamolu, které jsou jinak neškodné, mohou způsobit při současné konzumaci alkoholu jaterní poškození.

Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Ataralgin by měl být užíván se zvýšenou opatrností u pacientů s poruchou jaterních funkcí, při závažné renální insuficienci (viz bod 4.2) a u nemocných s Gilbertovým syndromem a s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy.

Nedoporučuje se současné podávání léků atakujících játra, zejména přípravků s obsahem paracetamolu. Vyšší než doporučené dávky paracetamolu s sebou nesou riziko vážného poškození jater. Při krátkodobé terapii je maximální denní dávka paracetamolu u dospělých pacientů 4g. Při dlouhodobé terapii (nad 10 dnů), by neměla celková denní dávka paracetamolu překračovat 2,5 g.

Přípravek není určen pro děti a mladistvé do 15 let.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hepatotoxické látky mohou zvyšovat možnost kumulace a předávkování paracetamolu. Paracetamol může zvýšit hladinu kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu v plazmě. Induktory mikrosomálních enzymů (především rifampicin a fenobarbital) mohou zvýšit toxicitu paracetamolu tím, že při jeho biotransformaci vzniká vyšší podíl toxického epoxidu. Dávky guaifenezinu a kofeinu jsou tak nízké, že interakce s jinými látkami by představovaly pouze teoretickou možnost.

4.6. Těhotenství a kojení

Fertilita - studie chronické toxicity paracetamolu u zvířat prokázaly výskyt atrofie varlat a inhibici spermatogeneze, relevance tohoto nálezu u člověka však není známa. Těhotenství: Přestože paracetamol prostupuje placentární bariérou, nebyly u novorozence prokázány patologické změny. Klinické studie u lidí prokázaly zvýšení rizika spontánních potratů a intrauterinní zástavu růstu po aplikaci vyšších dávek kofeinu, rovněž byly pozorovány fetální arytmie. U zvířat byly pozorovány abnormality skeletu s retardací růstu. Paracetamol přechází do mateřského mléka, u kojenice nebyly prokázány patologické změny. Kofein je distribuován v malých dávkách v mateřském mléce a u kojenice může dojít k jeho kumulaci.

Údaje o guaifenezinu nejsou známy.

Přípravek se proto nedoporučuje podávat v době těhotenství a při kojení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek neovlivňuje pozornost

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky paracetamolu a guaifenezinu se v terapeutických dávkách vyskytují jen zřídka a s mírným klinickým průběhem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence - časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy gastrointestinálního systému

Vzácné ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$): nauzea, vomitus

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$): zvýšení jaterních transamináz

Poruchy nervového systému

Vzácné ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$): závratě

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné (<1/10 000 včetně jednotlivých případů): Změny krevního obrazu jako hemolytická anémie, trombocytopenie, agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, a pancytopenie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné (<1/10 000 včetně jednotlivých případů): u predisponovaných osob bronchospasmus (analgetika-astma).

Poruchy svalové a kosterní soustavy

Vzácné (>1/10 000, <1/1000): lehká svalová slabost

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné (<1/10 000 včetně jednotlivých případů): reakce z přecitlivělosti od slabého zrudnutí pokožky až ke kopřivce a k anafylaktickému šoku, kdy je nutné terapii okamžitě přerušit.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné (>1/10 000, <1/1000): únava

U kofeinu se nežádoucí účinky vyskytují jen ve vyšších dávkách, palpitace, nespavost, neschopnost koncentrace, zvýšená dráždivost, hyperreflexie, excitace.

4.9. Předávkování

Při předávkování jsou nejzávažnější příznaky intoxikace vyvolány paracetamolem.

Léčba předávkování: při otravě paracetamolem může dojít k velmi těžkému poškození jater (obvykle po dávkách přesahujících 7 g u dospělých a 3 g u dětí do 14 let denně), které může končit letálně. Příznaky otravy probíhají ve 3 fázích.

V první fázi (1. den) převládá nauzea, zvracení, anorexie, pocení a bledost. V druhé fázi (2. - 4. den) se pacient cítí lépe, avšak dochází k vzestupu hodnot transamináz a bilirubinu v séru a prodloužení protrombinového času. Ve třetí fázi (3. - 5. den) dochází opět k zhoršení klinického stavu (anorexie, nevolnost, bolesti břicha) a stupňujícím se projevům selhávání jater a ledvin, někdy se objeví i žloutenka, hypoglykémie a hemoragie v trávicí soustavě. Většina otrávených má příznaky pouze 1., nanejvýše 2. fáze, pak dochází k úplné úpravě jater a ostatních funkcí. Do 8 - 10 hodin po požití paracetamolu je nutno podat specifické antidotum acetylcystein. Podává se perorálně 70 - 140 mg/kg tělesné hmotnosti (nebo sondou) 3x denně nebo intravenózně ve formě kapénkové infuze v 5% glukóze v celkové dávce až 300 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Terapii antidotem je vhodné doplnit o výplach žaludku s následným podáním aktivního uhlí. Další terapie je podpůrná, zacílená na udržování funkcí kardiovaskulárních, respiračních, renálních a zachování elektrolytové rovnováhy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika

ATC kód: N02BE71

Ataralgin je složený přípravek s analgetickými vlastnostmi obsahující paracetamol, guaifenezin a kofein.

Paracetamol je rychle působící analgetikum - antipyretikum bez antiflogistické aktivity s dobrou gastrointestinální snášenlivostí. Neovlivňuje glykémii a je tedy vhodný i u diabetiků.

Dlouhodobé podávání vyšších dávek paracetamolu může mírně zvýšit antikoagulační účinek současně podávaných perorálních kumarinových antikoagulancií. Příležitostně použití nebo chronické podávání dávek nižších než 2g denně však účinek nemění.

Nemá vliv na hladinu kyseliny močové a její vylučování do moči a lze jej použít všude tam, kde jsou kontraindikovány salicyláty.

Guaifenezin patří do skupiny centrálních myorelaxancií odvozených od propandiolu. Zvyšuje analgetické a snižuje akutní toxické účinky paracetamolu. Snižuje psychické a emoční napětí s pocitem úzkosti, má mírně sedativní účinky, snižuje svalový tonus a působí expektoračně.

Kofein potencuje účinnost analgetik, svými psychostimulačními účinky tlumí únavu a ospalost a působí jako centrální analeptikum dýchání a oběhu především při horečnatých stavech a infekčních onemocněních.

Analgetický účinek Ataralginu se projeví obvykle za 1/2-1 hodinu a trvá většinou 4 hodiny.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol se rychle a téměř úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu. Rychle se distribuuje do všech tkání a tělesných tekutin. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo za 30 minut až 2 hodiny po podání. Prochází hematoencefalickou bariérou, do slin a minimálně do mateřského mléka. Intenzivně se biotransformuje, vedle konjugáčnických reakcí dochází k oxidativním pochodům, přičemž vznikají toxické metabolity. Při podání terapeutických dávek dochází k rychlé biotransformaci těchto hepatotoxických intermediálních metabolitů za spolupůsobení glutathionu a za vzniku merkapturových kyselin, které se vylučují močí převážně ve formě konjugátů, méně než 4% paracetamolu se vyloučí v nezměněné formě. Biologický poločas se pohybuje mezi 1,5 - 3,5 hodinami, u závažné jaterní insuficience dochází k jeho prodloužení až na 5 hodin. U insuficience ledvin nedochází k jeho prodloužení, ale protože se převážně vylučuje ledvinami, je nutno jeho dávku redukovat. Paracetamol a jeho konjugáty se dobře vylučují při hemodialýze.

Guaifenezin se snadno vstřebává z trávicí soustavy, nepatrně se váže na bílkoviny krevní plazmy. Dlouhodobá aplikace indukuje degradující enzymy, efekt látky se postupně snižuje. Vylučuje se močí, malá část beze změny, větší část ve formě metabolitů. Biologický poločas je 1 hodina. Guaifenezin zrychluje vstřebávání paracetamolu ze zažívacího traktu.

Kofein se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, rozsáhle se distribuuje v organismu, rychle vstupuje do CNS a do slin, v nižších koncentracích přestupuje do mateřského mléka, prochází placentární bariérou. U dospělých je téměř úplně metabolizován oxidací, demetylací a acetylací a ve formě metabolitů je vyloučen ledvinami, jen 1% se vyloučí močí nezměněno. Biologický poločas je 3 - 5 hodin.

5.3. Preklinická data ve vztahu k bezpečnosti přípravku

Při pokusech na zvířatech týkajících se akutní, subchronické a chronické toxicity u potkanů a myši byly prokázány gastrointestinální léze, změny krevního obrazu, degenerativní změny jaterního a ledvinového parenchymu a stejně tak i nekróza. Základ těchto změn je na jedné straně v mechanismu účinku a na druhé straně v metabolismu paracetamolu. Ty metabolity, které pravděpodobně jsou příčinou toxického působení a z toho pocházejících následných změn na orgánech, byly nalezeny i u lidí. Během dlouhodobého podávání (tj. až 1 rok) maximálních terapeutických dávek byla také v ojedinělých případech pozorována reverzibilní chronická agresivní žloutenka. U subtoxických dávek se mohou objevit po 3týdenním podávání příznaky intoxikace. Proto se nemá paracetamol podávat delší dobu a ve vysokých dávkách. V četných prováděných studiích není uváděna evidence pro relevantní genotoxické riziko paracetamolu při terapeutických dávkách, tj. v netoxickém rozmezí.

Z dlouhodobých studií u potkanů a myši nejsou žádné podklady pro relevantní tumorogenní efekt při nehepatotoxickém dávkování paracetamolu.

Paracetamol prostupuje placentou.

Ze studií na zvířatech a ze zkušeností u lidí nedochází k poškození lidského zárodku.

Paracetamol: LD₅₀ : myš (mg/kg) : p.o. 338, i.p. 500

Kofein:	LD ₅₀ :	myš	křeček	potkan	králík
	samci :	127	230	355	246
	samice:	137	249	247	224

Údaje o guaifenezinu nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. *Seznam pomocných látek*

Předbobtnalý kukuřičný škrob, povidon 30, sodná sůl kroskarmelosy, kyselina stearová 95%, magnesium - stearát.

6.2. *Inkompatibility*

Neuplatňuje se.

6.3. *Doba použitelnosti*

3 roky

6.4. *Zvláštní opatření pro uchování*

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. *Druh obalu a velikost balení*

Blistr (Al/průhledný bezbarvý PVC), krabička

Balení: 10 nebo 20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/133/81-C

9. DATUM REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÉ REGISTRACE

9.6.1981 / 29.7.2009

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

13.7.2011