

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Saridon 250 mg/150 mg/50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg paracetamola, 150 mg propifenazona in 50 mg kofeina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 0,8 mg formaldehida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle tablete z napisom "Saridon" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Saridon se uporablja za lajšanje bolečin, kot so glavobol, zobobol, menstrualne bolečine, pooperacijske in revmatske bolečine. Za lajšanje bolečin in zniževanje povišane telesne temperature pri prehladu in gripi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Saridon se lahko uporablja pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let.

Zdravilo Saridon se lahko vzame kadar koli, vendar mora biti med posameznimi odmerki vedno 4 do 6 ur presledka. Če je treba, se sme vzeti največ tri enkratne odmerke v 24 urah.

Odrasli

Priporočeni enkratni odmerek za odrasle je 1 do 2 tableti; največji dnevni odmerek je 6 tablet.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari od 12 do 18 let: enkratni odmerek je 1 tableta; največji dnevni odmerek je 3 tablete.

Zdravilo Saridon je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter se morajo pred jemanjem paracetamola posvetovati z zdravnikom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter je treba dajati zdravilo v manjših odmerkih (enkratni odmerek: 1 tableta, največji dnevni odmerek: 3 tablete).

Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco (Child-Pugh > 9) (glejte poglavje 4.3). Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh < 9) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 10 ml/min) zdravnik presodi ali se zdravilo lahko uporablja, ustrezno prilagodi odmerek in zagotovi stalno spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Saridon se brez posveta z zdravnikom ne sme jemati dlje kot 3 dni za zniževanje povišane telesne temperature in dlje kot 5 dni za lajšanje bolečine.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

- preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na pirazolone ali sorodne spojine (na zdravila, ki vsebujejo fenazon, propifenazon, aminofenazon, metamizol),
- preobčutljivost na acetilsalicilno kislino,
- preobčutljivost na zdravila, ki vsebujejo fenilbutazon,
- dedno pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze pri hemolitični anemiji,
- akutna jetrna porfirija,
- huda jetrna insuficienca (Child-Pugh > 9),
- huda (nenadzorovana) hipertenzija,
- nosečnost (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Saridon se ne sme uporabljati pri otrocih do 12. leta starosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hepatotoksičnost

Zaradi hepatotoksičnosti se paracetamola ne sme jemati v večjih odmerkih ali dlje, kot je to priporočeno. Dolgotrajna uporaba velikih odmerkov paracetamola lahko povzroči poškodbe jeter (npr. cirozo jeter) in ledvic. Akutno ali kronično preveliko odmerjanje lahko povzroči hudo hepatotoksičnost, občasno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.9).

Toksičnost paracetamola za jetra se lahko poveča tudi pri terapevtskih odmerkih, kadar je povečan jetrni oksidativni stres in zmanjšana zaloga glutationa v jetrih (sočasno jemanje številnih zdravil, alkoholizem, sepsa, sladkorna bolezen).

Bolniki, ki imajo boleznijo jeter ali okužbe, ki prizadenejo jetra (npr. virusni hepatitis), se morajo pred jemanjem paracetamola posvetovati z zdravnikom. Pri teh bolnikih bo morda treba med zdravljenjem z velikimi odmerki ali dolgotrajnim zdravljenjem redno spremljati jetrno funkcijo, zlasti pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter.

Alkohol

Med uporabo analgetikov se ne priporoča pitje alkoholnih pijač. Zmerno uživanje alkohola in sočasno jemanje paracetamola lahko potencialno vodi do povečanega tveganja za toksičnost za jetra.

Okvara jeter in ledvic

Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh < 9). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba prilagoditi odmerek in zagotoviti stalno spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.2). Med jemanjem terapevtskih odmerkov paracetamola lahko pride do povišanja serumske alanin aminotransferaze (ALT).

Bolniki z ledvičnimi boleznimi se morajo pred jemanjem paracetamola posvetovati z zdravnikom, ker bo morda potrebna prilagoditev odmerjanja. V primeru hude ledvične insuficience (očistek kreatinina < 10 ml/min) mora zdravnik kritično oceniti razmerje med koristjo in tveganjem uporabe paracetamola. Zagotoviti je treba prilagoditev odmerka in stalno spremljanje.

Sočasna ali dolgotrajna uporaba drugih analgetikov

Neprekinjena uporaba paracetamola, zlasti paracetamola v kombinaciji z drugimi analgetiki, lahko na splošno povzroči trajno ledvično okvaro in tveganje za ledvično odpoved (analgetična nefropatija).

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

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

Bolnike je treba obvestiti, da analgetikov ne smejo redno jemati dlje časa, razen če jim tako naroči zdravnik. Če se pojavijo novi simptomi ali povišana telesna temperatura in/ali bolečina ne popustita v 3 (pri zniževanju povišane telesne temperature) oziroma 5 (pri lažšanju bolečine) dneh, morajo bolniki nehati jemati zdravilo in se posvetovati z zdravnikom.

Kožne reakcije

Poročali so o zelo redkih primerih resnih kožnih reakcij. V primeru rdečice na koži, izpuščaja, mehurjev ali luščenja kože je treba prenehati z jemanjem tega zdravila in poiskati nujno zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.8).

Uporaba paracetamola pri bolnikih z Gilbertovim sindromom lahko privede do izrazitega povečanja koncentracije bilirubina v serumu (hiperbilirubinemije) in kliničnih simptomov, kot je zlatenica. Zato morajo ti bolniki paracetamol jemati previdno.

Bolezni dihal

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.

Okužbe

Zdravila, ki znižujejo telesno temperaturo, lahko prikrijejo okužbo.

Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutatona (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

To zdravilo vsebuje 0,8 mg formaldehida na odmere, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem z zdravilom Saridon se je, tako kot pri vseh drugih analgetikih, treba izogibati uživanju alkoholnih pijač. V primeru zlorabe alkohola lahko jemanje paracetamola, tudi v terapevtskih odmerkih, povzroči poškodbe jeter (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravil, ki spodbujajo jetrne encime, npr. nekaterih hipnotikov, antiepileptikov (npr. fenobarbitala, fenitoina in karbamazepina) in rifampicina, lahko povzroči okvare jeter tudi po odmerkih paracetamola, ki bi sicer bili neškodljivi.

Upočasnitev praznjenja prebavil, na primer po jemanju propantelina, zmanjša hitrost absorpcije paracetamola in s tem upočasni začetek njegovega analgetičnega delovanja. Pospešeno praznjenje želodca, na primer po uporabi metoklopramida, zveča hitrost absorpcije paracetamola in pospeši začetek njegovega analgetičnega delovanja.

Pri sočasnem jemanju kloramfenikola se okrepijo učinki le-tega: lahko se podaljša razpolovni čas kloramfenikola in s tem potencialno poveča njegova toksičnost.

Paracetamol (oz. njegovi presnovki) moti delovanje encimov, ki sodelujejo pri sintezi koagulacijskega faktorja, odvisnega od vitamina K. Interakcije med paracetamolom in varfarinom ali derivati kumarina lahko privedejo do povišanega mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) in povečanega tveganja za krvavitve. Bolniki, ki jemljejo peroralne antikoagulate, zato paracetamola ne smejo jemati dlje časa brez zdravniškega nadzora.

Tropisetron in granisetron, antagonist serotonina (5-HT₃), lahko s farmakodinamično interakcijo popolnoma zavre analgetični učinek paracetamola.

Sočasno jemanje paracetamola in zidovudina poveča pogostnost nevtropenije (zmanjšanje števila belih krvničk), zato se zdravili Saridon in zidovudin smeta sočasno jemati le po nasvetu zdravnika.

Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Kofein je antagonist mnogih učinkovin s sedativnim delovanjem, na primer barbituratov in antihistaminikov. Kofein deluje sinergistično in zveča s simpatikomimetiki (tj. tiroksinom in drugimi učinkovinami) povzročeno tahikardijo. Pri učinkovinah s širokim spektrom delovanja (npr. benzodiazepini), se lahko medsebojne interakcije razlikujejo in so lahko nepredvidljive. Glavni encim, ki sodeluje pri presnovi kofeina je citokrom P450 1A2 (CYP1A2), zato lahko kofein medsebojno deluje z zdravili, ki so substrati za CYP1A2. Peroralni kontraceptivi, cimetidin in disulfiram zavirajo presnovo kofeina v jetrih, barbiturati in kajenje pa ga pospešujejo. Kofein zmanjšuje izločanje teofilina. Kofein zveča možnost razvoja odvisnosti od snovi, kot je efedrin. Sočasno jemanje nekaterih zaviralcev giraze lahko podaljša izločanje kofeina in njegovega presnovka paraksantina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Paracetamol: Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Varnost uporabe paracetamola sočasno z drugimi zdravili med nosečnostjo ni dokazana.

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

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. plodu. Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da obstaja večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastrohizo po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti.

Absolutno tveganje za srčnožilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno stopnjuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri živalih poveča izgube pred in po ugneždenju ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze pri živalih ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno s srčnožilnimi.

Zdravilo Saridon vsebuje propifenazon, nesteroidno protivnetno zdravilo. Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba te skupine zdravil povzroči oligohidramnijo zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem tromesečju nosečnosti se zato nesteroidnih protivnetnih zdravil ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem in drugem tromesečju nosečnosti, uporablja nesteroidna protivnetna zdravila, mora odmerek ostati čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše.

V tretjem tromesečju lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
 - motnji delovanja ledvic (glejte zgoraj),
- mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti pa:
- morebitnemu podaljšanju časa krvavitve, tj. protiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
 - zavrtju krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Zato je propifenazon v tretjem tromesečju nosečnosti kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Ustrezni podatki o sočasni uporabi paracetamola in propifenazona pri nosečnicah ni, zato se zdravila Saridon med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Kofein: V študijah s kofeinom niso ugotovili povezave med prirojenimi malformacijami in uživanjem kofeina.

Dojenje

Ker učinkovine zdravila Saridon prehajajo v materino mleko in ker otroški encimski sistem ni dozorel, naj doječe matere ne uporabljajo zdravila Saridon (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Obstajajo omejeni dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako poslabšajo plodnost žensk. Po prekinitvi zdravljenja je ta učinek reverzibilen. Ker naj bi paracetamol zaviral sintezo prostaglandinov, je možno, da lahko poslabša plodnost, čeprav to ni bilo dokazano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nekateri bolniki lahko ob uporabi paracetamola občutijo omotico ali zaspanost, zato morajo biti previdni pri izvajanju dejavnosti, ki zahtevajo budnost.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)
Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana: spremembe krvne slike, vključno s trombocitopenijo, trombocitopenično purpuro, levkopenijo in pancitopenijo.

Bolezni prebavil

neznana: navzea, bruhanje, nelagodje v želodcu, driska in bolečine v trebuhu.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana: okvara jeter, hepatitis, odpoved jeter (v odvisnosti od odmerka paracetamola), nekroza jeter (vključno s smrtnim izidom). Dolgotrajna uporaba paracetamola lahko privede do jetrne fibroze in jetrne ciroze, vključno s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Presnovne in prehranske motnje

neznana: presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4). Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutationa pri teh bolnikih.

Bolezni imunskega sistema

občasni: alergijske reakcije.

neznana: posamezni primeri anafilaktičnih reakcij ali anafilaktičnega šoka.

Bolezni živčevja

neznana: omotica, zaspanost, glavobol, nespečnost, notranji nemir.

Bolezni sečil

neznana: okvara ledvic, zlasti v primeru prevelikega odmerjanja paracetamola.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

neznana: bronhospazem in astma, vključno s sindromom analgetične astme.

Bolezni kože in podkožja

zelo redki: resne kožne reakcije

neznana: izpuščaji, srbenje, urtikarija, alergijski edem in angioedem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), alergijska reakcija na zdravilo, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (vključno s smrtnim izidom).

Srčne bolezni

neznana: palpitacije, rdečica obraza, aritmije, hipertenzija in tahikardija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba takoj poklicati zdravnika ali center za zastrupitve. Takojšnja zdravniška pomoč je ključnega pomena za odrasle in otroke, tudi če znaki in/ali simptomi niso očitni.

Akutna toksičnost

Najpomembnejši učinek akutne zastrupitve je hepatotoksičnost: poškodbe jetrnih celic povzroči vezava reaktivnih presnovkov paracetamola na beljakovine jetrnih celic. V terapevtskih odmerkih te presnovke veže glutation, ki tvori nestrupene konjugate. V primeru prevelikega odmerjanja se zaloga sulfhidrilnih spojin (spodbujajo tvorbo glutationa) v jetrih izčrpa, kopičijo se toksični presnovki in pojavi se nekroza jetrnih celic, posledično pa okvara delovanja jeter, ki lahko napreduje v jetrno komo.

Opisane so bile tudi poškodbe ledvic, ki so bile posledica ledvične tubularne nekroze.

Prag prevelikega odmerjanja se lahko zniža pri bolnikih, ki jemljejo določena zdravila ali alkohol ali pa so resno podhranjeni.

Kofein je analog adenzina in deluje predvsem kot antagonist adenzina, ki znižuje prag epileptičnih napadov. Kofein zavira tudi fosfodiesterazo, zaradi česar pride do kopičenja cAMP in kalcija, kar povzroča organsko-specifične učinke, kot so: sprostitve gladkih mišic ali stimulacija srčne mišice in centralnega živčnega sistema. Preveliki odmerki kofeina povzročijo porast kateholaminov in renina v obtoku ter povečane ravni noradrenalina, dopamina in serotonina v možganih.

Ni podatkov o akutni toksičnosti propifenazona.

Kronična toksičnost

Kronična toksičnost vključuje različne okvare jeter (glejte Simptomi zastrupitve). Podatki o kronični toksičnosti paracetamola, zlasti toksičnosti za ledvice, so sporni. Pri kroničnem jemanju paracetamola je treba biti pozoren na možen vpliv na število perifernih krvnih celic.

Dolgotrajno jemanje velikih odmerkov kofeina lahko privede do "kofeinizma", ki vključuje živčnost, trzanje, tesnobo, tresenje, nespečnost, palpitacije in hiperrefleksijo.

Ni podatkov o kronični toksičnosti propifenazona.

Simptomi zastrupitve

Za nastop akutne zastrupitve so značilni navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, znojenje in splošno slabo počutje. Bolnikovo stanje se lahko izboljša za 24 do 48 ur, čeprav simptomi morda ne bodo popolnoma izginili.

Hitro se poveča velikost jeter, povišane so transaminaze in bilirubin, protrombinski čas je patološki, izločanje urina pade, lahko se razvije rahla azotemija. Hipokaliemija in presnovna acidoza (vključno z laktacidozo) se lahko razvijeta tudi v primeru akutnega in/ali kroničnega prevelikega odmerjanja. Pogosti klinični znaki po 3 do 5 dneh so zlatenica, zvišana telesna temperatura, fetor hepaticus, hemoragična diateza, hipoglikemija in odpoved jeter. Odpoved jeter lahko napreduje v vse faze jetrne encefalopatije, možganskega edema in smrti.

Akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo, na katero kažejo bolečina v križu, hematurija in proteinurija, se lahko razvije tudi v odsotnosti hudih okvar jeter.

Najzgodnejši simptomi akutne zastrupitve s kofeinom so anoreksija, tremor in nemir, ki jim sledijo navzea, bruhanje in tahikardija. Pri prevelikem zaužitju se lahko pojavijo hipokaliemija, hiperglikemija, metabolična acidoza, rabdomioliza, hipotenzija, zmedenost, epileptični napadi, tahikardija in neusodne aritmije.

Ni podatkov o simptomih zastrupitve s propifenazonom.

Zdravljenje zastrupitve

Začeti je treba z intenzivno nego s skrbnim spremljanjem vitalnih znakov, laboratorijskih izvidov in statusom krvnega obtoka. Že ob sumu na zastrupitev s paracetamolom je intravensko dajanje sulfhidrilnih spojin (npr. metionin, cistamin ali N-acetilcistein) koristno v 10 urah po zaužitju, saj konjugirajo reaktivne presnovke in tako pomagajo k njihovi normalni razstrupitvi. N-acetilcistein lahko do določene mere deluje zaščitno do 48 ur po zaužitju. Izpiranje želodca je koristno v prvih šestih urah.

Hemodializa in hemoperfuzija podpirata izločanje snovi. Priporočljivo je nadzorovati koncentracijo paracetamola v plazmi.

Blaga do zmerna izpostavljenost kofeinu se običajno odzove na nadomeščanje tekočine in antiemetično terapijo. Treba je nadomestiti elektrolite. Pri hudi toksičnosti obstaja možnost epileptičnih napadov, bruhanja in motenj ritma, zato je treba zgodaj poskrbeti za ustrezno prehodnost dihalnih poti. Vsaj 6 ur po kakršnem koli peroralnem zaužitju je treba spremljati EKG in vitalne znake. Agitiranost in epileptične napade je treba zdraviti z benzodiazepini. Če zdravljenje ni uspešno, se lahko uporabi fenobarbital ali propofol. Spremljati je treba hipertermijo ali rabdomiolizo. Če hipotenzija vztraja, jo je treba zdraviti z intravenskimi tekočinskimi bolusi in vazopresinom ali fenilefrinom; izogibati se je treba zdravilom s pomembnimi beta-adrenergičnimi učinki. Hipokaliemija običajno mine brez agresivnega zdravljenja, ker je posledica znotrajceličnega premika kalijevih ionov. Hudo hipokaliemijo je treba zdraviti.

Ni podatkov o zdravljenju zastrupitve s propifenazonom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki; Drugi analgetiki in antipiretiki; Anilidi
Oznaka ATC: N02BE51

Zdravilo Saridon vsebuje paracetamol in propifenazon, ki delujeta analgetično in antipiretično, ter manjši odmerek 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

Absorpcija

Peroralno vneseni paracetamol se pri ljudeh hitro in popolno absorbira. Najvišja serumska koncentracija je dosežena po 30 do 90 minutah, odvisno od oblike zdravila. Po zaužitju ene tablete zdravila Saridon, ki vsebuje 250 mg paracetamola, je najvišja serumska koncentracija ($C_{\max}$) dosežena po 32 ± 18 minutah ($t_{\max}$).

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).

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.

Porazdelitev

Razpolovni čas paracetamola v plazmi po peroralni uporabi je 1,5–2,5 ure. Pri otrocih je razpolovni čas paracetamola nekoliko krajši, pri starostnikih pa nekoliko daljši. Vezava paracetamola na

beljakovine v plazmi je nizka. 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.

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

Volumen porazdelitve kofeina je 0,52–1,06 l/kg. Kofein prehaja placento in se izloča tudi v materino mleko.

Biotransformacija

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

Propifenazon se presnavlja pretežno v jetrih.

Glavni presnovki 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.

Izločanje

Več kot 80 % paracetamola se izloči v 24 urah. Izloča se izključno z urinom, predvsem v obliki neaktivnih konjugatov glukuronske kisline in žveplove kisline. Manj kot 5 % paracetamola se izloči nespremenjenega.

Pri nezadostnem delovanju jeter in ledvic sta presnavljanje in izločanje paracetamola lahko upočasnjena.

Glavni presnovek propifenazona, 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 minut 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.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah genotoksičnosti niso dokazali negativnega vpliva paracetamola. Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

Toksičnost enkratnega odmerka

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-odstotni interval zaupanja mg/kg
propifenazon	1414	$519,5 \pm 2089$
paracetamol	2500	*
kombinacija paracetamol/	3684	2011-30730

propifenazon		
--------------	--	--

* 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.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

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 (AST – aspartat aminotransferaza in ALT – alanin aminotransferaza, nista bili zvečani).

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 (E460)
hipromeloza (E464)
formaldehid kazein
koruzni škrob
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E572)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 tabletami v PVC/Alu pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/01397/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 12. 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 9. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2025