sp. zn. sukls28564/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ATARALGIN 325 mg/130 mg/70 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 325 mg paracetamolu, 130 mg guaifenesinu a 70 mg kofeinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.
Bílé až téměř bílé tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně.
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, bolest hlavy, zubů, bolest vertebrogenního původu, bolest svalů nebo kloubů při chřipkových onemocněních.

Přípravek je indikován u dospělých a dospívajících od 15 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování u dospělých a dospívajících od 15 let:
Individuální, 1 - 2 tablety jednorázově nebo podle potřeby několikrát denně (v intervalech 4-6 hodin mezi jednotlivými dávkami), maximálně 6 tablet denně. Nejvyšší jednotlivá dávka jsou 3 tablety (vhodné pouze u osob s tělesnou hmotností nad 60 kg).

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Při těžké poruše funkce 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.

Pacienti s poruchou funkce jater
U pacientů se sníženou funkcí jater musí být dávka snížena a interval mezi jednotlivými dávkami prodloužen. U pacientů s těžkou jaterní insuficiencí je přípravek Ataralgin kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace
Tento přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících do 15 let.

Starší pacienti (nad 65 let)
U starších pacientů není třeba zvláštní úprava dávkování přípravku.

Způsob podání
Přípravek Ataralgin je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těžké formy hepatální insuficience, akutní hepatitida.
Myasthenia gravis, myastenický syndrom.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater, alkohol
Na základě postmarketingových zkušeností s používáním paracetamolu vyšlo najevo, že hepatotoxicita paracetamolu se může vyskytnout dokonce i při terapeutických dávkách a při použití dávky 4 g denně (maximální terapeutická dávka) nebo po krátkodobém použití a u pacientů bez předchozí poruchy jaterních funkcí. Jaterní poškození se může vyvinout při nižších dávkách, pokud paracetamol spolupůsobí s alkoholem, induktory jaterních enzymů nebo jinými hepatotoxickými látkami. Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Během léčby se nesmí konzumovat alkoholické nápoje. Při dlouhodobé terapii (nad 10 dnů) nemá celková denní dávka paracetamolu překročit 2,5 g.

U pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů užívajících dlouhodobě vyšší dávky paracetamolu se doporučuje zvláštní opatrnost a pravidelné sledování jaterních funkcí.

Pacienty je třeba upozornit, aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol.

Paracetamol má být užíván se zvýšenou opatrností u pacientů s hemolytickou anemií, při deficitu enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy a při těžké renální insuficienci (viz bod 4.2). Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.

Pití nadměrného množství kávy, čaje nebo jiných nápojů s kofeinem v průběhu léčby může způsobit pocit napětí a podrážděnost, někdy palpitace.

Opatrnost je potřeba u pacientů s anamnézou chronického kašle a astma bronchiale.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hepatotoxické látky mohou zvyšovat možnost kumulace a předávkování paracetamolem.
Paracetamol může zvýšit hladinu kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu v plazmě.
Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem, snížena cholestyraminem.
Probenecid a salicylamid ovlivňují vylučování a koncentraci paracetamolu v plazmě.
Při současném podávání paracetamolu s lamotriginem bylo zjištěno snížení účinnosti lamotriginu v důsledku zvýšení jeho jaterní clearance.
Při souběžném podávání paracetamolu a zidovudinu byla patrná vyšší tendence k rozvoji neutropenie a poškození jater.

Isoniazid může zvyšovat hepatotoxický potenciál paracetamolu.
Antikoagulační efekt warfarinu nebo jiných antagonistů vitamínu K může být zvýšen spolu se zvýšeným rizikem krvácení při dlouhodobém pravidelném denním užívání paracetamolu s těmito přípravky.
Induktory mikrosomálních enzymů (především rifampicin a fenobarbital) mohou zvýšit toxicitu paracetamolu tím, že při jeho biotransformaci vzniká vyšší podíl toxického epoxidu.
Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).
Dávky guaifenesinu a kofeinu jsou tak nízké, že interakce s jinými látkami by představovaly pouze teoretickou možnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na feto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnižší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnižší možnou frekvencí.
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.

Kojení
Paracetamol přechází do mateřského mléka, u kojence nebyly prokázány patologické změny. Kofein je distribuován v malých dávkách v mateřském mléce a u kojence může dojít k jeho kumulaci.

Údaje o guaifenesinu nejsou známy.

Vzhledem k obsahu guaifenesinu a kofeinu se přípravek nedoporučuje podávat během těhotenství a v období kojení.

Fertilita
Studie chronické toxicity paracetamolu u zvířat prokázaly výskyt atrofie varlat a inhibici spermatogeneze, relevance tohoto nálezu u člověka však není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ataralgin nemá vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Níže jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle tříd orgánových systémů dle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému
Velmi vzácné: změny krevního obrazu jako hemolytická anemie, trombocytopenie, agranulocytóza, leukopenie, neutropenie a pancytopenie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: reakce z přecitlivělosti od slabého zrudnutí pokožky až ke kopřivce a k anafylaktickému šoku, kdy je nutné terapii okamžitě přerušit

Poruchy nervového systému
Vzácné: závratě

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Velmi vzácné: u predisponovaných osob bronchospazmus (analgetické astma)

Gastrointestinální poruchy
Vzácné: nauzea, zvracení

Poruchy jater a žlučových cest
Vzácné: zvýšená hladina jaterních aminotransferáz

Poruchy svalové a kosterní soustavy
Vzácné: lehká svalová slabost

Poruchy kůže a podkoží
Velmi vzácné: závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Vzácné: únava

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při předávkování jsou nejzávažnější příznaky intoxikace vyvolány paracetamolem.
Při otravě paracetamolem může dojít k velmi těžkému poškození jater (obvykle po denních dávkách přesahujících 7 g u dospělých a 3 g u dětí do 14 let), 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 aminotransferáz 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, hypoglykemie a hemoragie v trávicí soustavě. Většina intoxikovaných pacientů má příznaky pouze 1., nanejvýše 2. fáze, pak dochází k úplné úpravě jaterních a ostatních funkcí.

Léčba předávkování:
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 kardiovaskulárních, respiračních a renálních funkcí a zachování elektrolytové rovnováhy.

Předávkování guaifenesinem se projevuje pocitem gastrointestinálního diskomfortu včetně nauzey.
Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest hlavy, třes, nervozitu, palpitace a podrážděnost.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.l Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, paracetamol, kombinace kromě psycholeptik
ATC kód: N02BE51

Paracetamol
Paracetamol je rychle působící analgetikum - antipyretikum bez antiflogistické aktivity s dobrou gastrointestinální snášenlivostí.
Dlouhodobé podávání vyšších dávek paracetamolu může mírně zvýšit antikoagulační účinek současně podávaných perorálních kumarinových antikoagulancií. Příležitostné použití nebo chronické podávání dávek nižších než 2 g denně však účinek nemění.

Guaifenesin
Guaifenesin 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, myorelaxační účinky a působí expektoračně.

Kofein
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
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 konjugačních 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 těžké 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.

Guaifenesin
Guaifenesin 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. Guaifenesin zrychluje vstřebávání paracetamolu ze zažívacího traktu.

Kofein
Kofein se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, rozsáhle se distribuuje v organizmu, 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 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.
V preklinických studiích na zvířatech týkajících se akutní, subchronické a chronické toxicity u potkanů a myší 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 mechanizmu účinku a na druhé straně v metabolizmu 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 uváděn důkaz pro relevantní genotoxické riziko paracetamolu při terapeutických dávkách, tj. v netoxickém rozmezí.
Z dlouhodobých studií u potkanů a myší 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: LD_{50} : 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 guaifenesinu nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob, povidon 30, sodná sůl kroskarmelosy, kyselina stearová 50%, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/průhledný bezbarvý PVC), krabička
Balení: 10, 20, 30, 40, 50 nebo 60 tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/133/81-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9.6.1981
Datum posledního prodloužení registrace: 18. 11. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 5. 2023