

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nealgin tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur aktīvās vielas:

200 mg paracetamola (*Paracetamolum*),
200 mg propifenazona (*Propyphenazonum*),
50 mg kofeīna (*Coffeinum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes. Baltas abpusēji izliektas tabletes ar dalījuma līniju. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Lieto dažādas ģenēzes vājas un vidējas intensitātes sāpju mazināšanai, ieskaitot, galvassāpes, zobu sāpes, artralģijas, mialģijas, dismenoreja u.c., kā arī drudža gadījumos kā temperatūru pazeminošu līdzekli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušajiem (arī vecākā gadagājuma cilvēkiem) un pusaudžiem, kuri vecāki par 16 gadiem: Reizes deva ir 1 - 2 tabletes un *pusaudžiem (no 12 līdz 16 gadu vecumam)* reizes deva ir 1 tablete. Maksimālā dienas deva ir 6 tabletes. Ja nepieciešams, var lietot līdz 3 devām 24 stundu laikā ar devu intervālu ne mazāk kā 4 stundas.

Bērniem un pusaudžiem līdz 12 gadiem: šo zāļu lietošana ir kontrindicēta.

Tabletes jālieto ar lielu daudzumu ūdens vai cita šķidruma.

Nevajadzētu pārsniegt ieteiktās devas.

Ārstēšanas kurss ilgums atkarīgs no terapijas efektivitātes, bet nedrīkst pārsniegt 7 dienas.

4.3. Kontrindikācijas

Nealgin nedrīkst lietot sekojošos gadījumos, ja ir:

- zināma paaugstināta jutība pret paracetamolu, acetilsalicilskābi, kofeīnu un/vai jebkuru no palīgvielām,
- paaugstināta jutība pret pirazonu grupas līdzekļiem, piemēram, pret fenazonu, propifenazonu, aminofenazonu vai metamizolu,
- paaugstināta jutība pret fenilbutazonu saturošām zālēm,
- iedzimts glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficīts,
- hemolītiskā anēmija,
- kuņģa un 12-pirkstu zarnas čūla,
- aknu un/vai nieru mazspēja,
- grūtniecība un zīdīšanas periods.

Zīdaiņi un bērni līdz 12 gadu vecumam nedrīkst lietot Nealgin.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nealgin, tāpat kā visus citus pretsāpju līdzekļus, bez ārsta norādījuma nevajadzētu regulāri lietot ilgstoši. Ilgstoši lietojot lielās devās pretsāpju līdzekļus, kas satur paracetamolu, iespējama nieru bojājumu vai nieru mazspējas rašanās.

Uzmanīgi jālieto, ja ir:

- bronhiālā astma,
- hroniskas iesnas,
- nātrene,
- paaugstināta jutība pret citiem pretsāpju vai pretreimatisma līdzekļiem,
- aknu funkcijas traucējumi (piemēram, sakarā ar hronisku pārmērīgu alkohola lietošanu vai hepatītu),
- nieru funkcijas traucējumi,
- Žilbēra (*Gilbert*) sindroms (sekundāras labdabīgas dzeltes gadījumā, kas attīstās pie glikuronil-transferāzes deficīta),
- asinsrades traucējumi.

Devas, kas lielākas par ieteiktajām, saistītas ar smagu aknu bojājumu risku. Aknu bojājuma klīniski simptomi un pazīmes (ieskaitot smagu hepatocelulāro nekrozi) parasti vispirms parādās tikai pēc trim zāļu lietošanas dienām ar to maksimumu parasti pēc 4-6 dienām. Ārstēšana ar antidotu jāuzsāk cik ātri iespējams (skatīt apakšnodaļu 4.9.).

Pacientam jābūt informētam, ka pretsāpju līdzekļus regulāri nedrīkst lietot ilgāku laika periodu, ja vien ārsts to nav ordinējis.

Paracetamolu piesardzīgi jālieto pacientiem ar hroniskiem uztures traucējumiem (anoreksija, alkoholisms, HIV-pozitīvi pacienti).

Tāpat kā lietojot jebkuru pretsāpju līdzekli, arī Nealgin lietošanas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas, jo alkohola un paracetamola vienlaikus lietošana var izraisīt aknu bojājumu un katra individuālā reakcija nav paredzama.

Šīs zāles satur laktozi, tāpēc nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par astmas lēkmēm un anafilaktiskā šoka gadījumiem saistībā ar propifenazonu un paracetamola saturošu zāļu lietošanu jutīgiem indivīdiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nealgin efektivitāte var pazemināties vienlaicīgas holestiramīna, holinolītisku līdzekļu, antidepresantu, sārmainu vielu lietošanas gadījumos.

Paracetamols:

- Vienlaicīga lietošana kopā ar zālēm, kas veicina aknu enzīmu aktivitāti, piemēram, dažas nomierinošas, pretepilepsijas zāles (tai skaitā fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns), izoniazīds un rifampicīns, pat parasti nekaitīgās paracetamola devas var izraisīt aknu bojājumu. Tas pats attiecas arī uz alkohola lietošanu.

- Ilgstoša regulāra paracetamola lietošana var pastiprināt varfarīna un citu kumarīna atvasinājumu antikoagulācijas iedarbību, palielinot asiņošanas risku. Neregulārām devām nav nozīmīgas ietekmes.
- Vienlaicīga paracetamola lietošana ar metoklopramīdu un domperidonu var pastiprināt paracetamola uzsūkšanos.
- Holesterinamīns un antacīdie līdzekļi samazina paracetamola uzsūkšanos.
- Diflunisāls palielina paracetamola koncentrāciju plazmā.
- Bisulfāns samazina konjugācijai nepieciešamo glutationa daudzumu.
- Perorāli kontracepcijas līdzekļi samazina paracetamola iedarbību, inducējot un palielinot tā konjugāciju.
- Probenecīds aizkavē paracetamola glukuronidāciju un pagarina tā eliminācijas pusperiodu.
- Vienlaicīga paracetamola un AZT (zidovudīns) lietošana paaugstina neitropēnijas risku. Tāpēc Nealgin vienlaicīgi ar AZT drīkst lietot tikai izvērtējot risku un ieguvumu.
- Palēninātas kuņģa iztukšošanās gadījumā, piemēram, lietojot propantelīnu, var palēnināties paracetamola uzsūkšanās ātrums, kā rezultātā aizkavējas tā darbības sākums. Ja kuņģa iztukšošanās paātrinās, piemēram, pēc metoklopramīda ordinēšanas, uzsūkšanās paātrinās.
- Kombinējot Nealgin ar hloramfenikolu, hloramfenikola eliminācijas pusperiods pagarinās un paaugstinās toksicitātes risks.

Propifenazons:

- var pastiprināt perorālo antidiabētisko līdzekļu, sulfanilamīdu zāļu, antikoagulantu, kortikosteroīdu ulcerogēnā efekta darbību.

Kofeīns

- Kofeīns darbojas pretēji daudzu zāļu, tai skaitā barbiturātu un antihistamīna līdzekļu, sedatīvajai iedarbībai (ir to antagonists). Kofeīns darbojas sinerģiski, piemēram, uz tādu vielu kā simpatomimētisko līdzekļu un tiroksīnu izraisot tahikardiju. Zālēm ar plašu darbības spektru mijiedarbība var izpausties individuāli un nav iepriekš paredzama (piemēram, benzodiazepīni).
- Perorālie kontraceptīvie līdzekļi, cimetidīns un disulfirāms palēnina kofeīna metabolismu, bet smēķēšana un barbiturāti paātrina. Kofeīns samazina teofilīna elimināciju. Kofeīns paaugstina atkarības rašanās iespēju no tādām vielām kā efedrīns. Kofeīns paātrina ergotamīna uzsūkšanos.
- Kofeīns pazemina miega līdzekļu iedarbību un pastiprina sāpes remdinošo analgētisko-antipirētisko un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) iedarbību.
- Kofeīns pastiprina beta adrenerģisko agonistu nevēlamo iedarbību uz miokardu.
- Pretepilepsijas līdzekļi (fenobarbitāls un fenitoīns) paātrina kofeīna izdalīšanos, kas prasa zāļu līdzekļa devas pielāgošanu.
- Vienlaicīga lietošana kopā ar hinoloniem (vai girāzes inhibitoriem) var palēnināt kofeīna un tā metabolīta, parakstantīna, izdalīšanos. Piemēram, ciprofloksacīns pagarina kofeīna eliminācijas pusperioda laiku.
- Meksiletīns par 50% samazina kofeīna izdalīšanos un palielina tā apgriežto efektu.
- Vienlaicīga kofeīna un monoamīnooksidāzes (MAO) inhibitoru vai triciklisko antidepresantu un SSAI lietošana, kofeīna simpatomimētiskās iedarbības pastiprināšanas dēļ, var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos un ekstrasistoles.
- Disulfirāms un perorālie kontraceptīvie līdzekļi nomāc kofeīna metabolismu aknās.
- Kofeīns pastiprina litija izdalīšanos un pavājina tā terapeitisko iedarbību.
- Vienlaicīga kofeīna un teofilīna vai citu metilksantīnu lietošana var izraisīt to toksiskās iedarbības pastiprināšanos.
- H₂ antagonisti (cimetidīns) – pagarina kofeīna eliminācijas pusperiodu par aptuveni 70%.
- Šobrīd nav klīnisku pierādījumu tam, ka kofeīns paaugstina atkarības rašanās iespējamību no analgētiskiem līdzekļiem, piemēram, paracetamola, kaut gan teorētiski šāda iespēja pastāv.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nedrīkst lietot grūtniecības periodā, jo nav pārliecinošu pētījumu datu vai uz pieredzes balstītās informācijas par paracetamola, propifenazona un kofeīna kombinācijas lietošanu grūtniecēm.

Tā kā Nealgin sastāvā esošās aktīvās vielas izdalās mātes pienā un, ņemot vērā zīdaiņa nenobriedušo enzīmu sistēmu, sievietes zīdīšanas periodā nedrīkst lietot Nealgin.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nealgin neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas sekojošās biežuma kategorijās: Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti ziņojumi par trombocitopēniju, leikopēniju, neitropēniju, agranulocitozi un pancitopēniju.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ir ļoti reti ziņots, ka pēc Nealgin lietošanas dažreiz ir alerģiskas reakcijas (ādas nieze, nātrene) vai paaugstinātas jutības simptomi, piemēram, izsitumi, eritēma, nātrene, tūska, dispnoja un astma. Ir atsevišķi ziņojumi par anafilaksi, Kvinkes (angioneirotisko) tūsku un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Paracetamols: ļoti reti ziņojumi par bronhospazmu rašanos pacientiem ar paaugstinātu jutību pret NSPL.

Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti ziņojumi par hipotensiju un tahikardiju, kas pāriet, pārtraucot zāļu lietošanu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reti: slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Paracetamols: ļoti reti - aknu darbības traucējumi, hepatotoksicitāte.

Nieru un urīna izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: nieru darbības traucējumi (pretsāpju līdzekļu izraisītā nefropātija), ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas.

Centrālās nervu sistēmas traucējumi

Kofeīns: reti - nervozitāte, reibonis (biežums nav zināms).

4.9. Pārdozēšana

Aknu bojājumu klīniskās pazīmes var neparādīties uzreiz, bet parādīties tikai pēc 2-4 dienām pēc pārdozēšanas. Pirms terapijas uzsākšanas, cik ātri vien iespējams pēc pārdozēšanas, jāveic asins analīzes, lai noteiktu paracetamola koncentrāciju. Kuņģa skalošana var būt lietderīga, ja tā veikta sešu stundu laikā pēc varbūtējās pārdozēšanas. Citotoksiskais efekts var tikt mazināts, intravenozi ievadot sulfhidrilgrupas savienojumus, piemēram, cisteamīnu vai N-acetilcisteīnu, vēlams 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas.

Ir atsevišķi ziņojumi par nopietniem nieru bojājumiem pēc paracetamola pārdozēšanas.

Lietojot rekomendētās devās hroniska pārdozēšana nav iespējama.

Saindēšanās simptomi parasti parādās 24-48 stundas pēc paracetamola pārdozēšanas, bet var parādīties arī vēlāk. Saindēšanās biežāk parādās, ja vienlaicīgi lietots arī alkohols.

Var rasties ar hepatocelulāru nekrozi saistīts aknu bojājums un aknu funkcijas traucējumi, kas, iespējams, pāriet aknu komā, retāk nieru bojājumi, kā arī iespējama leikopēnija, agranulocitoze, hemolītiskā anēmija.

Ārstējot intoksikāciju, terapijas pasākumi ir atkarīgi no intoksikācijas smaguma pakāpes un klīniskajiem simptomiem. Tie ir parastie pasākumi, lai samazinātu aktīvās vielas uzsūkšanos, kā arī temperatūras regulācijas un elpošanas traucējumu kontrole.

Pārdozēšanas simptomi: slikta dūša, vemšana, anoreksija, bālums, sāpes vēderā.

Ārstēšana: neatliekama hospitalizācija, kuņģa skalošana. Antidots ir N-acetilcisteīns iespējami ātri ievadot iekšķīgi vai intravenozi. Pieaugušajiem un bērniem acetilcisteīnu pirmo reizi ievada 150 mg/kg 15 minūšu laikā. Ārstēšanu turpina ievadot 50 mg/kg 4 stundās un 100 mg/kg 16 stundās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: NO2BE51 – „Citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi. Paracetamol, kombinācijās, izņemot psiholeptikas”.

Nealginam piemīt analgētiska, temperatūru pazeminoša, kā arī vāji izteikta pretiekaisuma darbība, kas saistīta galvenokārt ar prostaglandīnu biosintēzes inhibēšanu CNS un perifēros audos. Kofeīns uzbudina elpošanas centru, regulē asinscirkulāciju smadzenēs, paplašina skeleta muskuļu, sirds, nieru asinsvadus, pazemina trombocītu agregāciju, samazina miegainību, noguruma sajūtu, veicina garīgo un fizisko darbaspēju paaugstināšanos, kā arī potencē analgētiskā līdzekļa iedarbību, kas ietilpst tablešu sastāvā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Cilvēka organismā paracetamols pēc iekšķīgas lietošanas ātri un pilnībā uzsūcas. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 30-90 minūtēm.

Paracetamola vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir $2,3 \pm 0,5$ stundas. Pilnīga paracetamola eliminācija notiek 24 stundu laikā, pārsvarā tiek izvadīti neaktīvie glukouronīdu un sulfātu konjugāti. Paracetamola koncentrācija asinīs, plazmā un siekalās ir līdzīga. Piesaistīšanās plazmas proteīniem ir zemāka kā 10%. Paracetamols šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

Bērniem eliminācijas pusperiods ir nedaudz īsāks, bet vecākiem cilvēkiem nedaudz garāks. Aknu vai nieru mazspējas gadījumā paracetamola izvadīšana var būt zemāka.

Propifenazons pēc iekšķīgas lietošanas ātri un pilnībā uzsūcas.

Pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 minūšu laikā. Iedarbība sākas ātri (15–30 min) un pēc parastas devas tā ilgst apmēram 1–3 stundas. Augstāka propifenazona maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta, ja tas ir kombinācijā ar paracetamolu.

Propifenazons šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

Propifenazons pārsvarā tiek metabolizēts aknās. Galvenais metabolīts, *N*-desmetilpropifenazons (80%) izdalās urīnā. Pilnīga propifenazona eliminācija notiek 24 stundu laikā, pārsvarā glukouronīdu veidā. Tikai apmēram 1% no propifenazona izdalās urīnā neizmainītā veidā. Aknu vai nieru mazspējas gadījumā propifenazona metabolisms un izvadīšana var būt zemāka.

Eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram 1,5 stundas. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir zema (apmēram 10%).

Kofeīns pēc iekšķīgas lietošanas ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas. C_{max} tiek sasniegts 30–40 minūtes pēc 5 mg/kg devas iekšķīgas lietošanas. Kofeīns šķērso placentāro barjeru un izdalās ar mātes pienu.

Kofeīna galvenie metabolīti - 1-metilurīnskābe, 1-metilksantīns un 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracils izdalās ar urīnu.

Kofeīna eliminācijas pusperiods plazmā ir no 4 līdz 6 stundām. Kofeīns un tā metabolīti pārsvarā tiek izvadīti ar urīnu (86%), ne vairāk kā 2% izdalās kā neizmainīts kofeīns.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Magnija stearāts, preželatinizēta ciete, mikrokristāliskā celuloze, laktoze, koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, kukurūzas ciete, stearīnskābe.

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pa 12 tabletēm blisterī, kas gatavots no polivinilhlorīda plēves un alumīnija folijas. Viens blisteris kartona kastītē kopā ar lietošanas instrukciju.

6.6. Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Tabletes jālieto ar bagātīgu daudzumu ūdens vai cita šķidruma.
Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STIROLBIOFARM BALTIKUM SIA,
Rasas ielā 5, Rīga LV-1057, LATVIJA

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

99-0650

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS
2011. gada novembris