

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANTIDOL 15, 500 mg + 15 mg, tabletki

2 SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera:

500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) jako Compap L 90%

15 mg kodeiny fosforanu (*Codeini phosphas*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym nasileniu, różnego pochodzenia, np.: ból głowy, ból po ekstrakcji zęba, ból kostno-stawowy (także pourazowy), ból pourazowy tkanek miękkich, ból miesiączkowy.

Kodeinę można stosować u pacjentów w wieku od 12 lat w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustępuje po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy czas. W celu zapobiegania tolerancji produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie doraźnie. Nie stosować dawek większych niż zalecane.

Aby uniknąć ryzyka przedawkowania należy poinstruować pacjentów, aby nie przyjmowali jednocześnie innych leków (w tym wydawanych na receptę lub bez recepty) zawierających paracetamol lub kodeinę.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat

W razie konieczności 1-2 tabletki do 4 razy na dobę (maksymalnie 6 tabletek na dobę, co odpowiada 3 g paracetamolu i 90 mg kodeiny fosforanu na dobę) w odstępach nie krótszych niż 6 godzin.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat

W razie konieczności 1 tabletki co 6 godzin (maksymalnie 4 tabletki na dobę, co odpowiada 2 g paracetamolu i 60 mg kodeiny fosforanu na dobę).

Uwagi dotyczące młodzieży w wieku od 12 do 18 lat

Dawka kodeiny u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat zależy od masy ciała (0,5 mg do 1 mg/kg mc.), a maksymalna dawka dobowo kodeiny nie powinna być większa niż 240 mg.

Nie zaleca się stosowania kodeiny u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat z zaburzoną czynnością oddechową w objawowym leczeniu przeziębienia (patrz punkt 4.4).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu Antidol 15 jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko toksyczności opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni. Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy, a jeśli nie uda się osiągnąć skutecznego złagodzenia bólu, należy zalecić pacjentom (opiekunom) zasięgnięcie opinii lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Ciężka niewydolność nerek

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) odstępy między dawkami powinny wynosić co najmniej 8 godzin.

Niewydolność wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby lub z zespołem Gilberta stosować mniejszą dawkę lub wydłużyć odstępy między dawkami.

Osoby w podeszłym wieku

Brak danych dotyczących działania produktu leczniczego stosowanego w zalecanej dawce na organizm osób w podeszłym wieku. Może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki Antidol 15 należy przyjmować po posiłku, obficie popijając płynem.

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Antidol 15 należy wspólnie z pacjentem uzgodnić strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawki w razie konieczności. Jeżeli nie jest już konieczne leczenie pacjenta kodeiną, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio łagodzić bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol, kodeinę, opioidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby i nerek.
- Choroba alkoholowa.
- Stosowanie inhibitorów MAO oraz okres do 2 tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).
- Niewydolność oddechowa.
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, reduktazy methemoglobinowej i niedokrwistość hemolityczna.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Wiek poniżej 12 lat (również w objawowym leczeniu przeziębienia ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych).
- Zabieg usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródśennego (ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych, patrz punkt 4.4).
- Bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinstruować, aby podczas stosowania tabletek Antidol 15 nie przyjmowali innych produktów leczniczych zawierających kodeinę lub paracetamol.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą oskrzelową. Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego podczas ostrego napadu astmy.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych z powodu bólów głowy może nasilić dolegliwości. Należy poinformować pacjenta, że jeżeli występuje taka sytuacja lub jej podejrzenie, powinien skontaktować się z lekarzem.

U osób z niewydolnością nerek może być konieczne dostosowanie dawki ze względu na możliwość zmniejszonego wydalania metabolitów kodeiny i paracetamolu.

Szczególnej ostrożności podczas stosowania wymagają pacjenci:

- z chorobą Addisona,
- z nadczynnością tarczycy,
- z rozrostem gruczołu krokowego i utrudnionym odpływem moczu,
- z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP),
- w podeszłym wieku, zwłaszcza z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek,
- z urazami głowy (ze względu na możliwość nasilonego hamowania czynności oddechowej i zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego),
- uzależnieni od alkoholu (ze względu na szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby),
- nadużywający w przeszłości alkoholu i (lub) leków,
- po przebytej niedawno operacji w obrębie przewodu pokarmowego.

W czasie stosowania produktu Antidol 15 nie należy pić alkoholu.

Paracetamol

Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania paracetamolu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Ryzyko przedawkowania produktu leczniczego jest większe u osób z poalkoholową chorobą wątroby bez marskości.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica lub u pacjentów z niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Kodeina

Tolerancja i zaburzenie związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Antidol 15, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. *opioid use disorder*). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Antidol 15 może prowadzić do rozwoju OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Antidol 15 może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzenia spowodowane

zażywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z silną depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Antidol 15 należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Jeśli takie objawy wystąpią, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują zachowania skierowane na zdobycie substancji uzależniających (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie zapasów leku). Postępowanie to obejmuje weryfikację jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek kodeiny może prowadzić do uzależnienia objawiającego się niepokojem, a w przypadku zaprzestania stosowania leku można zaobserwować zwiększoną drażliwość.

Nie stosować dawek większych niż zalecane.

Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli uśmierzanie bólu w reakcji na zwiększoną dawkę kodeiny jest niewystarczające, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidami. Może być wskazane zmniejszenie dawki lub weryfikacja sposobu leczenia.

Kodeina może nasilić nadciśnienie śródczaszkowe.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego, i w ten sposób zwiększać ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania kodeiny z paracetamolem pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych

Należy zachować ostrożność u osób z niedrożnością jelit lub ostrymi chorobami w obrębie jamy brzusznej, a także u osób po zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego, ze względu na ryzyko rozwoju ostrego zapalenia trzustki.

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6 do morfiny, jej czynnego metabolitu. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, nie będzie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji kaukaskiej. Jeśli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, spłyconie oddechu, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy niewydolności krążenia i depresji oddechowej, które może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem.

Niżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z bardzo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

Populacja	Częstość [%]
afrykańska / etiopska	29%
afroamerykańska	3,4% do 6,5%
azjatycka	1,2% do 2%

kaukaska	3,6% do 6,5%
grecka	6%
węgierska	1,9%
północnoeuropejska	1% do 2%

Stosowanie u dzieci i młodzieży w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci i młodzieży po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródśennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach znajdujących się w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży, u których czynność układu oddechowego może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Te czynniki mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie kodeiny i produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, może spowodować sedację, zahamowanie czynności oddechowej, śpiączkę i zgon. Z uwagi na te zagrożenia, jednoczesne podawanie z tymi sedatywnymi lekami należy ograniczyć do pacjentów, u których zastosowanie innych opcji terapeutycznych nie jest możliwe. W razie podjęcia decyzji o jednoczesnym zastosowaniu Antidol 15 i produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zahamowania czynności oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o konieczności zwrócenia uwagi na te objawy (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym bezdech senny pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. *central sleep apnoea*) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie dawki całkowitej opioidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje paracetamolu

- Substancje o działaniu toksycznym na wątrobę zwiększają możliwość kumulacji paracetamolu i jego przedawkowania. Ryzyko hepatotoksycznego działania paracetamolu mogą zwiększyć leki indukujące mikrosomalne enzymy wątrobowe, tj. barbiturany, leki przeciwpadaczkowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz alkohol.
- Długotrwałe, regularne stosowanie paracetamolu z warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny może nasilać działanie przeciwzkrzepowe tych leków i zwiększać ryzyko krwawień. Sporadyczne stosowanie paracetamolu u pacjentów przyjmujących leki przeciwzkrzepowe nie ma istotnego znaczenia klinicznego.
- Metoklopramid i domperidon mogą nasilić działanie paracetamolu.
- Paracetamol może wydłużyć okres półtrwania chloramfenikolu w osoczu.
- Propantelina i kolestyramina opóźniają wchłanianie paracetamolu z przewodu pokarmowego.
- Probenecyd powoduje niemal dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego sprzęgania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Antidol 15 z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.

- Stosowanie paracetamolu z lekami hamującymi jego rozkład w wątrobie (takimi jak ryfampicyna, leki przeciwpadaczkowe, niektóre leki nasenne) zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby.
- Paracetamol stosowany z inhibitorami MAO może wywołać stany pobudzenia i wysoką gorączkę.
- Paracetamol zmniejsza stężenie we krwi jednocześnie stosowanej lamotryginy.
- Cymetydyna, metyrapon, probenecyd, fenazon, salicylamid, izoniazyd, ranitydyna, propranolol wydłużają okres półtrwania paracetamolu we krwi.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Interakcje kodeiny

- Kodeina nasila działanie substancji hamujących ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu, leków znieczulających, leków nasennych, uspokajających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i pochodnych fenotiazyny.
- Leki o działaniu uspokajającym, takie jak benzodiazepiny lub podobne leki
Jednoczesne stosowanie opioidów i leków o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki zwiększa ryzyko sedacji, zahamowania czynności oddechowej, śpiączki i zgonu na skutek addycyjnego działania hamującego na OUN. Należy ograniczyć dawkę oraz czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.
- Opioidowe leki przeciwbólowe mogą oddziaływać z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) i powodować wystąpienie zespołu serotoninowego. Nie należy stosować ich jednocześnie. Antidol 15 można zastosować nie wcześniej niż po 2 tygodniach od odstawienia IMAO.
- Kodeina może antagonizować działanie metoklopramidu i domperydonu na motorykę przewodu pokarmowego.
- Cymetydyna może hamować metabolizm opioidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu Antidol 15 w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne. Ostrzeżenie to dotyczy również stosowania podczas porodu ze względu na ryzyko depresji oddechowej u noworodka. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania paracetamolu z kodeiną w czasie ciąży w odniesieniu do możliwego niekorzystnego wpływu na rozwój płodu.

Paracetamol

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero* są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Badania na zwierzętach nie wykazały zagrożenia dla płodu, jednak nieznane są wyniki kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Istnieją dowody na zwiększenie częstości wad rozwojowych układu oddechowego w wyniku narażenia na działanie kodeiny podczas ciąży.

Karmienie piersią

W okresie karmienia piersią stosowanie produktu Antidol 15 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Paracetamol i stosowana w zalecanych dawkach leczniczych kodeina oraz jej czynny metabolit (morfina) przenikają do mleka kobiecego w nieznacznych ilościach i jest mało prawdopodobne, aby działały szkodliwie na karmione piersią niemowlę. Jeśli jednak pacjentka należy do grupy osób bardzo szybko metabolizujących z udziałem enzymu CYP2D6, w jej mleku może być większe stężenie morfiny. W bardzo rzadkich wypadkach może to spowodować u niemowlęcia objawy toksyczności

opiodów, również z możliwością zgonu.

Płodność

Nie jest znany wpływ produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może powodować zawroty głowy i senność. Nie należy go stosować w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie produktu leczniczego zawierającego paracetamol z kodeiną może wywoływać wymienione niżej działania niepożądane przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą konwencją dotyczącą częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, duszność, zlewne poty, złe samopoczucie, obniżenie ciśnienia tętniczego aż do wstrząsu (pojedyncze przypadki)
	Częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zmęczenie, zawroty głowy, bóle głowy (o niewielkim nasileniu)
	Niezbyt często	zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	zahamowanie ośrodka oddechowego (po zastosowaniu większych dawek lub u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym bądź po urazie głowy), euforia lub dysforia (po zastosowaniu dużych dawek), zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej (po zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia oka	Rzadko	zaburzenia widzenia lub zwężenie źrenic (po zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	Często	zmniejszenie ciśnienia tętniczego, omdlenie (po zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	duszność
	Bardzo rzadko	skurcz oskrzeli, obrzęk płuc (po zastosowaniu dużych dawek, szczególnie u osób z upośledzoną czynnością płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności, wymioty (zwłaszcza na początku leczenia), zaparcie
	Rzadko	suchość w jamie ustnej
	Częstość nieznana	ostre zapalenie trzustki (u osób po przebytej cholecystektomii)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności zwieracza Oddiego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka, świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka
	Rzadko	wyprysk alergiczny
	Bardzo rzadko	ciężkie skórne reakcje niepożądane, takie jak: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS); ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)
	Częstość nieznana	nadmierne pocenie się

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Antidol 15 może prowadzić do uzależnienia, nawet gdy produkt jest stosowany w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Uwaga:

Należy zalecić pacjentowi, aby przy pierwszych objawach nadwrażliwości przerwał stosowanie produktu leczniczego i natychmiast skonsultował się z lekarzem.

Dostępne dane nie wskazują, aby stosowany zgodnie z zaleceniami złożony produkt leczniczy miał inne działania niepożądane (ilościowo lub jakościowo) niż każda z zawartych w nim substancji czynnych stosowana w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kodeina

Jednoczesne spożywanie alkoholu i przyjmowanie leków psychotropowych może nasilić objawy przedawkowania.

Objawy

W wyniku przedawkowania kodeiny może wystąpić zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego, w tym depresja układu oddechowego. Wprawdzie znaczne nasilenie tych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, ale w przypadku jednoczesnego stosowania leków uspokajających, picia alkoholu lub znacznego przedawkowania produktu Antidol 15 zwiększa się ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Można zaobserwować zwężenie źrenic, często występują nudności i wymioty. Niedociśnienie tętnicze i tachykardia są możliwe, ale mało prawdopodobne.

Leczenie

Leczenie przedawkowania kodeiny jest objawowe i podtrzymujące, włącznie z zapewnieniem drożności dróg oddechowych i monitorowaniem czynności życiowych do momentu uzyskania stabilizacji parametrów życiowych. Jeśli od zażycia produktu leczniczego (ponad 350 mg kodeiny u osoby dorosłej lub ponad 5 mg/kg mc. u dziecka) nie upłynęła godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadku śpiączki lub depresji układu oddechowego należy podać nalokson.

Nalokson należy do grupy konkurencyjnych antagonistów i ma krótki okres półtrwania, dlatego u pacjentów z ciężkim zatruciem kodeiną może być konieczne stosowanie dużych, powtarzalnych dawek. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 4 godziny od zażycia produktu leczniczego lub przez 8 godzin w przypadku leczenia podtrzymującego naloksonem.

Paracetamol

Przedawkowanie ma szczególne znaczenie u osób w podeszłym wieku (przedawkowanie po zastosowaniu dawki leczniczej lub częste nieumyślne przedawkowanie) oraz u małych dzieci, gdyż może być przyczyną zgonu.

Do czynników ryzyka należą:

- długotrwałe przyjmowanie karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu, ryfampicyny, ziela dziurawca lub innych leków indukujących enzymy wątrobowe;
- regularne spożywanie alkoholu;
- nadmierna utrata glutationu, np. w przebiegu zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażeń HIV, głodzenia, charłactwa.

Objawy

Objawami przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach są: nudności, wymioty, utrata łaknienia, bledność i bóle brzucha. Przedawkowanie wynikające z jednorazowego przyjęcia przez osobę dorosłą co najmniej 10 g paracetamolu, a przez dziecko dawki co najmniej 150 mg/kg mc., powoduje rozpad komórek wątroby, który może prowadzić do całkowitej i nieodwracalnej martwicy i w konsekwencji do niewydolności wątroby, kwasicy metabolicznej, encefalopatii, będących potencjalną przyczyną śpiączki i zgonu. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka przyjęcie 5 g lub więcej paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby.

W czasie od 12 do 48 godzin od przedawkowania obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz i LDH, zwiększenie stężenia bilirubiny i skrócenie czasu protrombinowego. Uszkodzenie wątroby może być widoczne po upływie 12 do 48 godzin od zażycia. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy. W ciężkich zatruciach niewydolność wątroby może prowadzić do kwasicy metabolicznej, krwawień, hipoglikemii, obrzęku mózgu i zgonu. Nawet przy braku ciężkiego uszkodzenia wątroby może rozwinąć się ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalikową z bólem w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem. Obserwowano również zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Leczenie

Po przedawkowaniu paracetamolu istotne jest szybkie podjęcie leczenia. Pacjenta należy natychmiast przetransportować do szpitala w celu podjęcia natychmiastowego leczenia. Objawy przedawkowania mogą być ograniczone do nudności i wymiotów, i mogą nie odzwierciedlać stopnia przedawkowania i ryzyka uszkodzenia narządów wewnętrznych. Należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia początkowego stężenia paracetamolu. Należy usunąć niewchłonięty paracetamol, stosując płukanie żołądka. Jeśli od przyjęcia produktu leczniczego nie upłynęła godzina, wskazane jest podanie węgla aktywnego.

Należy kontrolować stężenie paracetamolu w surowicy po 4 godzinach od przyjęcia paracetamolu lub później (wcześniejsze wyniki są niewiarygodne).

Stosowanie N-acetylocysteiny może być pomocne w okresie do 24 godzin od przyjęcia paracetamolu, chociaż najbardziej skuteczne jest jej podanie przed upływem 8 godzin od przyjęcia paracetamolu. Skuteczność odtrutki zmniejsza się gwałtownie po tym czasie. Jeśli to konieczne, N-acetylocysteinę

można podać dożylnie zgodnie ze schematem dawkowania tego leku.

W przypadku braku wymiotów doustnie podana metionina może być właściwą alternatywą w miejscach odległych od szpitala. Leczenie pacjentów, u których wystąpiła ciężka niewydolność wątroby po 24 godzinach od przyjęcia paracetamolu, powinno być skonsultowane z Centrum Toksykologii lub oddziałem hepatologicznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; paracetamol w połączeniach z innymi lekami.

Kod ATC: N02BE51

Antidol 15 jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym dwie substancje czynne: paracetamol i kodeinę. Paracetamol hamuje obwodowe przekazywanie bólu przez hamowanie syntezy prostagladyn; działa również przeciwgorączkowo.

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Działa poprzez receptory opioidowe μ , ma małe powinowactwo do tych receptorów, a jej działanie przeciwbólowe jest wynikiem przekształcenia do morfiny. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi (takimi jak paracetamol) jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocyceptywnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie około 30-60 minut. Przenika do płynów ustrojowych i narządów wewnętrznych, a w około 25% wiąże się z białkami osocza.

Jest metabolizowany w wątrobie. Okres półtrwania paracetamolu wynosi 3-4 godziny. Wydalany jest w moczu w postaci glukuronidów i siarczanów.

Kodeina łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Okres półtrwania kodeiny wynosi od 3,5 do 4 godzin. Kodeina metabolizowana jest w wątrobie do morfiny i norkodeiny. Wydalana jest w moczu głównie w postaci pochodnych glukuronowych. Całkowite wydalanie w moczu następuje po 24 godzinach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu paracetamolu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka dawek istotnych terapeutycznie. Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej hepatotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Paracetamol Compap L 90%:

Paracetamol

Skrobia kukurydziana żelowana

Kwas stearynowy
Powidon
Krospowidon
Prosolv:
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku zawierające 10 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9699

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2002 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 13.11.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO