

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Solpadeine Max, 500 mg + 30 mg + 12,8 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg paracetamolu, 30 mg kofeiny i 12,8 mg kodeiny fosforanu półwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

- 24 mmol (427 mg) sodu w jednej tabletce
- 50 mg sorbitolu w jednej tabletce

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Białe tabletki o ściętych brzegach, z linią podziału.

Linia na tabletce nie jest przeznaczona do dzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Solpadeine Max jest zalecany do krótkotrwałego uśmierzania ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu wymagającego silniejszego działania przeciwbólowego niż podanie jednoskładnikowego leku przeciwbólowego.

Leczenie: bólu głowy, migreny (z aurą i bez aury), bólu zęba (w tym bólu po ekstrakcji), bolesnego miesiączkowania, bólu mięśni, neuralgii, bólu pleców, bólu kości i stawów związanego z zapaleniem stawów i reumatyzmem, bólu związanego z uszkodzeniami w wyniku nadmiernego wysiłku i skręceniami oraz rwy kulszowej.

Ten produkt jest wskazany dla osób w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania doustnego.

Dorośli:

Rozpuścić jedną lub dwie tabletki w co najmniej połowie szklanki wody (200 ml) i przyjmować w odstępach co 4–6 godzin, w razie potrzeby maksymalnie 4 razy na dobę.

Młodzież w wieku od 16 do 18 lat

Rozpuścić jedną lub dwie tabletki w co najmniej połowie szklanki wody (200 ml) i przyjmować co 6 godzin, w razie potrzeby maksymalnie 4 razy na dobę.

Nie należy przekraczać dawki 8 tabletek na dobę (co jest równoważne 4 g paracetamolu, 102,4 mg kodeiny fosforanu półwodnego i 240 mg kofeiny).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat

Rozpuścić jedną tabletkę w co najmniej połowie szklanki wody (200 ml) i przyjmować co 6 godzin, w razie potrzeby maksymalnie 4 razy na dobę.

Nie należy przyjmować więcej niż 4 tabletki na dobę (co jest równoważne 2 g paracetamolu, 51,2 mg kodeiny fosforanu półwodnego i 120 mg kofeiny).

Rozpuszczenie tabletki może zająć do 2 minut.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne zmniejszenie dawki.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego działania opioidów w związku ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku podawania paracetamolu pacjentom z niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki i zwiększenie minimalnego odstępu między każdym podaniem do co najmniej 6 godzin.

Dorośli

<u>Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR)</u>	<u>Dawka</u>
<u>10-50 ml/min</u>	<u>500 mg co 6 godzin</u>
<u><10 ml/min</u>	<u>500 mg co 8 godzin</u>

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta dawkę należy zmniejszyć lub wydłużyć odstęp między dawkami.

Dorośli:

Maksymalna dobową dawką paracetamolu nie powinna przekraczać 2 g w następujących sytuacjach, o ile lekarz nie zalecił inaczej:

- dorośli lub młodzież o masie ciała poniżej 50 kg
- łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna)
- przewlekły alkoholizm
- odwodnienie
- przewlekłe niedożywienie

Sposób podawania

Nie przekraczać zalecanej dawki dobowej ani określonej liczby dawek ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Minimalny odstęp między dawkami: 4 godziny.

Jeżeli ból lub gorączka trwa dłużej niż 3 dni albo wystąpiło pogorszenie lub inne objawy, leczenie należy przerwać i skonsultować się z lekarzem.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Solpadeine Max jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (paracetamol, kofeina, kodeina, opioidowe leki przeciwbólowe) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6)
- depresja oddechowa,
- przewlekłe zaparcia.
- pacjenci, w przypadku których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm CYP2D6.
- u wszystkich dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) z powodu obturacyjnego bezdechu sennego ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paracetamol:

Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających paracetamol.

W następujących przypadkach paracetamol należy podawać wyłącznie z zastosowaniem szczególnej ostrożności:

- niewydolność wątrobowokomórkowa
- przewlekły alkoholizm
- niewydolność nerek ($GFR \leq 50$ ml/min)
- zespół Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna)
- jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na czynność wątroby
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)
- niedokrwistość hemolityczna
- niedobór glutationu
- odwodnienie
- przewlekłe niedożywienie
- osoby w podeszłym wieku, dorośli i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg

Przewlekłe stosowanie dowolnego typu leku przeciwbólowego w przypadku bólu głowy może spowodować jego pogorszenie. Należy poinformować pacjenta, że jeżeli występuje taka sytuacja lub jej podejrzenie, powinien skontaktować się z lekarzem, który podejmie decyzję o odstawieniu leku. Rozpoznanie bólu głowy z powodu nadużywania leków należy podejrzewać u pacjentów cierpiących na częste lub codzienne bóle głowy pomimo regularnego stosowania leków przeciwbólowych (lub ze względu na takie stosowanie).

Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na astmę uczulonych na kwas acetylosalicylowy, ponieważ obserwowano niewielkie skurcze oskrzeli związane ze stosowaniem paracetamolu (reakcja krzyżowa).

W razie przedawkowania należy niezwłocznie uzyskać poradę medyczną nawet w przypadku dobrego samopoczucia, ponieważ istnieje ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

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 lub z innymi źródłami 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.

Hepatotoksyczność w dawce terapeutycznej paracetamolu

U pacjentów przyjmujących paracetamol w dawkach mieszczących się w zakresie terapeutycznym zgłaszano przypadki hepatotoksyczności wywołanej paracetamolem, w tym przypadki śmiertelne. Przypadki te zgłaszano u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka hepatotoksyczności, w tym z niską masą ciała (<50 kg), zaburzeniami czynności nerek i wątroby, przewlekłym alkoholizmem, jednoczesnym przyjmowaniem leków hepatotoksycznych oraz w ostrym i przewlekłym niedożywieniu (niskie rezerwy glutationu w wątrobie). Pacjentom z tymi czynnikami ryzyka paracetamol należy podawać ostrożnie. Zaleca się również ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie lekami indukującymi enzymy wątrobowe oraz w stanach, które mogą predysponować do niedoboru glutationu (patrz punkt 4.2 i 4.9).

Dawki paracetamolu należy oceniać w klinicznie odpowiednich odstępach czasu, a pacjenci powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się nowych czynników ryzyka hepatotoksyczności, które mogą wymagać dostosowania dawkowania.

Kodeina

Przedłużone regularne stosowanie, o ile nie jest prowadzone pod nadzorem medycznym, może prowadzić do uzależnienia fizycznego oraz psychicznego i po przerwaniu stosowania może skutkować objawami odstawienia, takimi jak niepokój i rozdrażnienie.

Pacjenci stosujący inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) obecnie lub w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.5) nie powinni stosować tego produktu.

Metabolizm CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny. Jeśli pacjent ma niedobór lub jest całkowicie pozbawiony tego enzymu, nie zostanie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacunkowe dane wskazują, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu.

Jednak u pacjenta z szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych wywołanych toksycznością opioidów podczas stosowania zwykle zalecanych dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny.

Ogólnymi objawami toksyczności opioidów są: dezorientacja, senność, płytki oddech, małe źrenice, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą to być: objawy związane z hamowaniem czynności układu krążenia i układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Szacunkową częstość występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Występowanie %
Afrykańska/Etiopska	29
Afroamerykańska	3,4 do 6,5
Azjatycka	1,2 do 2
Kaukaska	3,6 do 6,5
Grecka	6,0

Węgierska	1,9
Północnoeuropejska	1-2

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu sennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3).

Wszystkie dzieci otrzymały kodeinę w dawkach, które były w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko, albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci, 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 rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Te czynniki mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

Kodeina, podobnie jak inne opioidy, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z niedociśnieniem, niedoczynnością tarczycy, urazem głowy albo podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Pacjenci z zaburzeniami niedrożności jelit albo ostrymi schorzeniami brzucha powinni skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem tego produktu.

Pacjenci, u których wykonano cholecystektomię, powinni skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem tego produktu, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić ostre zapalenie trzustki.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie produktu Solpadeine Max oraz leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu. Z tego względu leczenie skojarzone z tymi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu produktu leczniczego Solpadeine Max w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających kodeinę.

Uzależnienie, nadużywanie i niewłaściwe stosowanie

Solpadeine Max zawiera kodeinę, której regularne bądź długotrwałe przyjmowanie może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Produkt ten należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonym, obecnie lub w przeszłości nadużywaniem lub uzależnieniem od substancji (w tym od narkotyków lub alkoholu) bądź z chorobami psychicznymi (np. ciężka depresja). Nadużywanie lub niewłaściwe stosowanie może spowodować przedawkowanie i /lub zgon (patrz punkt 4.9).

Kofeina

Należy unikać nadmiernego spożywania kofeiny (np. kawy, herbaty i niektórych napojów w puszkach) w trakcie przyjmowania tego produktu (patrz punkt 4.9: Przedawkowanie, kofeina).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:

Ten produkt leczniczy zawiera 427 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 21% maksymalnej dobowej dawki sodu dla osoby dorosłej wynoszącej 2 g, zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Maksymalna dobową dawkę tego produktu odpowiada 171% maksymalnej dobowej dawki sodu zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Solpadeine Max jest uważana za bogatą w sód. Należy wziąć to pod uwagę, w przypadku osób na diecie ubogosodowej.

Ten lek zawiera 50 mg sorbitolu (E420) w każdej tabletkie. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol:

Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych pochodnych kumaryny może być zwiększone w wyniku przedłużonego codziennego stosowania paracetamolu, a ponadto podwyższone jest ryzyko wystąpienia krwawień; natomiast dawki przyjmowane sporadycznie nie mają istotnego wpływu.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i dlatego może wchodzić w interakcję z innymi lekami metabolizowanymi w ten sam sposób albo może hamować lub indukować ten szlak metaboliczny, powodując hepatotoksyczność, zwłaszcza w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Szybkość wchłaniania paracetamolu może być obniżona przez kolestyraminę. Nie należy stosować kolestyrminy w ciągu godziny od przyjęcia paracetamolu.

W przypadku jednoczesnego stosowania probenecydu dawkę paracetamolu należy zmniejszyć, ponieważ probenecyd zmniejsza klirens paracetamolu o 50%, gdyż hamuje sprzęganie paracetamolu z kwasem glukuronowym.

Dostępne są ograniczone dowody wskazujące na to, że paracetamol może wpływać na parametry farmakokinetyczne chloramfenikolu, ale krytykowano ich znaczenie, ponadto wydaje się, że brakuje dowodów na klinicznie istotne interakcje. Chociaż rutynowe monitorowanie nie jest potrzebne, ważne jest, aby pamiętać o tej potencjalnej interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków, zwłaszcza u pacjentów niedożywionych.

Metoklopramid zwiększa szybkość wchłaniania paracetamolu i jego maksymalny poziom w osoczu. Ponieważ całkowita ilość wchłoniętego paracetamolu nie zmieniła się, prawdopodobnie ta interakcja nie jest klinicznie istotna, aczkolwiek szybszy początek działania może być korzystny.

Domperidon może przyspieszyć wchłanianie paracetamolu w jelicie i ten efekt może być korzystny w przebiegu migreny.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, 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).

Kofeina:

Kofeina, substancja stymulująca OUN, działa antagonistycznie względem działania leków uspokajających.

Kofeina może zwiększyć działanie powodujące tachykardię niektórych leków obkurczających błonę śluzową.

Kodeina:

Kodeina może antagonizować działanie metoklopramidu i domperidonu na motorykę przewodu pokarmowego.

Kodeina zwiększa ośrodkowe działanie depresyjne substancji powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego, takich jak alkohol, leki znieczulające, leki nasenne, leki uspokajające, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz fenotiazyny.

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą wchodzić w interakcję z inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI) i skutkować wystąpieniem zespołu serotoninowego. Chociaż dowody na występowanie interakcji z kodeiną są ograniczone, zaleca się, aby produktu nie przyjmować jednocześnie lub w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania leczenia MAOI.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub leki pochodne:

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających np. benzodiazepin lub leków pochodnych zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Należy unikać stosowania produktu Solpadeine Max w okresie ciąży, jeżeli nie jest ono zalecane przez lekarza. Obejmuje to zastosowanie produktu przez matkę w czasie porodu ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej wywołanej przez kodeinę u noworodka.

W czasie ciąży całkowite dobowe spożycie kofeiny powyżej 200 mg na dobę może zwiększać ryzyko spontanicznego poronienia oraz niskiej masy urodzeniowej.

Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu, kofeiny i kodeiny podczas ciąży nie zostało określone w odniesieniu do ewentualnego niekorzystnego wpływu na rozwój płodu.

Karmienie piersią

Produktu Solpadeine Max nie wolno stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

W zalecanych dawkach terapeutycznych kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby niekorzystnie wpływały na karmione piersią niemowlę.

Jeżeli jednak pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku matki mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu, morfiny. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować u niemowlęcia objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

Kofeina może działać stymulująco na niemowlęta karmione piersią, ale nie zaobserwowano znacznego działania toksycznego kofeiny u niemowląt karmionych piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu produktu Solpadeine Max na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku zaobserwowania zawrotów głowy lub sedacji pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane pochodzące z obszernych badań po wprowadzeniu leku do obrotu według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Paracetamol:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Bardzo rzadko
	Alergie (bez obrzęku naczynioruchowego)	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli u pacjentów uczulonych na aspirynę i inne NLPZ	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Skórne reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna, świąd, potliwość, plamica, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy.	Bardzo rzadko
	Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Sterylny ropomocz (mętny mocz)	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową	Nieznana

Kofeina:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Nerwowość Zawroty głowy	Nieznana

Kodeina:

Działania niepożądane zależą od dawki i metabolizmu u indywidualnego pacjenta.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia psychiczne	W przypadku przedłużonego stosowania kodeiny w wyższych dawkach może wystąpić uzależnienie od leku.	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, pogorszenie bólu głowy w przypadku przedłużonego stosowania, senność	Nieznana
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Zaparcia, nudności, wymioty, niestrawność, uczucie suchości w jamie ustnej, ostre zapalenie trzustki u pacjentów z obecnością cholecysektomii w wywiadzie	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, potliwość	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Trudności w oddawaniu moczu	Nieznana

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.

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. Pracownicy służby zdrowia powinni 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

Nadużywanie tego produktu, zdefiniowane jako przyjmowanie ilości przekraczających zalecaną dawkę albo przyjmowanie przez dłuższy czas, może prowadzić do uzależnienia fizycznego lub psychicznego. Po przerwaniu leczenia mogą pojawić się objawy niepokoju i rozdrażnienia.

Kodeina:

Efekty związane z przedawkowaniem będą większe w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu i leków psychotropowych.

Objawy

W pierwszej fazie przedawkowanie kodeiny powoduje nudności i wymioty.

Następnie może się rozwinąć depresja ośrodkowego układu nerwowego, w tym depresja oddechowa, ale raczej nie będzie poważna, o ile pacjent nie przyjął jednocześnie innych leków uspokajających albo alkoholu lub jeżeli przedawkowanie nie jest zbyt duże.

Leczenie

Leczenie powinno być ogólne objawowe i podtrzymujące oraz obejmować utrzymywanie drożnych dróg oddechowych i monitorowanie oznak życiowych do czasu uzyskania stabilności. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego, jeżeli osoba dorosła zgłasza się w ciągu godziny od przyjęcia dawki powyżej 350 mg albo jeżeli dziecko przyjęło dawkę powyżej 5 mg/kg mc.

Należy podać nalokson w przypadku śpiączki lub depresji oddechowej. Nalokson jest kompetycyjnym antagonistą i charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, dlatego w przypadku pacjenta z poważnym zatruciem należy podawać wysokie i częste dawki. Monitorować przez co najmniej cztery godziny po spożyciu albo osiem godzin w przypadku przyjęcia preparatu o przedłużonym uwalnianiu.

Paracetamol:

Istnieje ryzyko wystąpienia zatrucia paracetamolem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, małych dzieci, pacjentów z chorobą wątroby, osób z przewlekłym alkoholizmem lub u pacjentów z długotrwałym niedożywieniem. Przedawkowanie w tych przypadkach może być śmiertelne.

Objawy

Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin jest bladość, nudności, wymioty, brak łaknienia i bóle brzucha, ale może też nie być żadnych objawów.

Przedawkowanie paracetamolu w czasie pojedynczego podania u osób dorosłych albo dzieci może doprowadzić do wystąpienia martwicy komórek wątroby, co może spowodować całkowitą i nieodwracalną martwicę, skutkującą niewydolnością wątrobowokomórkową, kwasicią metaboliczną i encefalopatią, co z kolei może prowadzić do śpiączki i zgonu. Jednocześnie obserwowano podwyższony poziom transaminaz wątrobowych (AST, ALT), dehydrogenazy mleczanowej i bilirubiny oraz podwyższony poziom protrombiny w okresie od 12 do 48 godzin po podaniu.

Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (który zwykle ulega prawidłowej detoksyfikacji przez glutation w przypadku spożycia terapeutycznej dawki paracetamolu) wchodzą w nieodwracalne wiązanie z tkanką wątroby. Obserwowano także zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Czynniki ryzyka:

Jeśli pacjent

- a) stosuje przez długi okres leczenie karbamazepiną, fenobarbitonem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, ziołem dziurawca lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe,
lub
- b) regularnie spożywa etanol w ilościach większych niż zalecane,
lub
- c) prawdopodobnie cierpi na niedobór glutationu np. cierpi na zaburzenia odżywiania, mukowiscydozę, zakażenie wirusem HIV, niedożywienie, kacheksję.

Leczenie

W przypadku przedawkowania paracetamolu konieczne jest natychmiastowe leczenie. Mimo braku istotnych objawów we wczesnym okresie, pacjentów należy niezwłocznie kierować do szpitala w celu zapewnienia natychmiastowej pomocy medycznej.

Należy pobrać próbkę krwi, aby określić początkowe stężenie paracetamolu w osoczu. W przypadku pojedynczego ostrego przedawkowania stężenie paracetamolu w osoczu należy zmierzyć 4 godziny po spożyciu.

Należy rozważyć leczenie węglem aktywnym w przypadku przyjęcia dawki paracetamolu > 150 mg/kg mc. w ciągu 1 godziny.

Jak najszybciej należy podać antidotum, N-acetylocysteinę, zgodnie z krajowymi wytycznymi leczenia.

Należy wdrożyć leczenie objawowe.

Kofeina:

Należy zwrócić uwagę, że aby wystąpiły klinicznie istotne objawy przedawkowania kofeiny po podaniu tego produktu, spożyta ilość wiązałaby się z ciężkim uszkodzeniem wątroby w wyniku zatrucia paracetamolem. Całkowite dzienne spożycie kofeiny w ciąży przewyższające 200 mg na dobę może ewentualnie zwiększyć ryzyko poronienia oraz wystąpienia niskiej wagi urodzeniowej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie kofeiny może spowodować następujące objawy: ból w nadbrzuszu, wymioty, diureza, tachykardia lub zaburzenia rytmu serca, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (bezsenna, niepokój, pobudzenie, pobudzenie psychoruchowe, zdenerwowanie, drżenia i drgawki).

Leczenie

Pacjenci powinni otrzymywać ogólną opiekę podtrzymującą (np. nawadnianie oraz podtrzymanie parametrów czynności życiowych). Podanie węgla aktywnego może przynieść korzyści w przypadku, gdy nastąpi to w ciągu jednej godziny od przedawkowania. Skutki przedawkowania dotyczące OUN można leczyć dożylnymi lekami uspakajającymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, anilidy, preparaty złożone z wyjątkiem psycholeptyków.

Kod ATC: N02AJ06

Mechanizm działania

Paracetamol:

Lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Uważa się, że jego mechanizm działania obejmuje hamowanie syntezy prostaglandyn, głównie w ośrodkowym układzie nerwowym. Brak obwodowego hamowania prostaglandyn wiąże się z istotnymi właściwościami farmakologicznymi, jak utrzymanie ochronnego działania prostaglandyn w przewodzie pokarmowym.

Kofeina:

Środek pobudzający ośrodkowy układ nerwowy: kofeina pobudza wszystkie poziomy OUN, aczkolwiek jej działania korowe są słabsze i krótsze niż w przypadku amfetaminy. Kofeina posiada słabe działanie moczopędne.

Lek wspomagający stosowany w analgezji: kofeina powoduje skurcz naczyń w mózgu, czemu towarzyszy zmniejszenie przepływu krwi przez mózg i ciśnienia parcjalnego tlenu w mózgu. Uważa się, że kofeina pomaga zmniejszyć ból głowy, ponieważ zapewnia szybszy początek działania i/lub

zwiększa uśmierzanie bólu przy niższej dawce leku przeciwbólowego. W niedawnych badaniach z ergotaminą zaobserwowano, że wzmocnienie działania po dodaniu kofeiny może także być wynikiem lepszego wchłaniania ergotaminy w przewodzie pokarmowym po podaniu z kofeiną.

Kofeina wzmacnia i wydłuża działanie przeciwbólowe paracetamolu do 3 godzin.

Kodeina:

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem.

Kodeina działa poprzez receptory opioidowe μ , choć kodeina 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:

Wchłanianie

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego, przy czym maksymalne stężenie w osoczu jest uzyskiwane 30 minut po spożyciu (w przypadku postaci stałych maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po 60 minutach, a w przypadku postaci rozpuszczalnej w 30 minut).

Postać rozpuszczalną Solpadeine Max można po raz pierwszy wykryć w osoczu po 15 minutach.

Dystrybucja

Paracetamol podlega względnie jednolitej dystrybucji do większości płynów ustrojowych i wykazuje różnego stopnia wiązanie z białkami.

Biotransformacja

Paracetamol jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie dwoma głównymi szlakami metabolicznymi, w wyniku czego powstają związki sprzężone z kwasem glukuronowym i siarkowym. Ta ostatnia droga może się szybko wysycić w przypadku podawania dawek wyższych od terapeutycznych. Mniej istotny szlak, katalizowany przez cytochrom P 450 (głównie CYP2E1), prowadzi do powstania metabolitu pośredniego (N-acetylo-p-benzochinoiminy), który w normalnych warunkach stosowania ulega szybkiej detoksyfikacji przez glutation i jest eliminowany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Natomiast w przypadku znacznego przedawkowania ilość tego toksycznego metabolitu wzrasta.

Eliminacja

Mniej niż 5% zostaje wydalone w postaci niezmienionego paracetamolu, a okres półtrwania w fazie eliminacji waha się od 1 do 4 godzin. Eliminacja zachodzi głównie z moczem. 90% przyjętej dawki ulega eliminacji przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci glukuronidów (60–80%) i siarczanów (20–30%). Mniej niż 5% ulega eliminacji w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

W przypadku niewydolności nerek ($GFR \leq 50$ ml/min) eliminacja paracetamolu jest nieco wydłużona i okres półtrwania w fazie eliminacji waha się od 2 do 5,3 godziny. W przypadku związków sprzężonych z kwasem glukuronowym i siarczanowym szybkość eliminacji jest trzykrotnie wolniejsza u osób z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z osobami zdrowymi. Dlatego w przypadku podawania paracetamolu pacjentom z niewydolnością nerek ($GFR \leq 50$ ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki i zwiększenie minimalnego odstępu między każdym podaniem do co najmniej 6 godzin.

Kofeina:

Wchłanianie

Kofeina po podaniu doustnym ulega szybkiej absorpcji z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu występuje po godzinie, a okres półtrwania w osoczu wynosi 4,9 godziny, ale występują znaczne różnice międzypersoniczne oraz osobnicze i czas ten waha się od 1,9 do 12,2 godziny.

Dystrybucja

Kofeina po podaniu doustnym jest praktycznie w całości dostępna biologicznie i ulega dystrybucji we wszystkich płynach ustrojowych. Kofeina wiąże się z białkami osocza średnio w 35%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 30–40 minutach.

Biotransformacja

Kofeina jest prawie całkowicie metabolizowana w wątrobie na drodze oksydacji, demetylacji i acetylacji, a następnie wydalana z moczem. Głównymi metabolitami jest 1-metyloksantyna, 7-metyloksantyna, 1,7-dimetyloksantyna (paraksantyna). Do mniej istotnych metabolitów należy kwas 1-metylouronowy i 5-acetyloamino-6-formyloamino 3-metylouracyl (AMFU).

Eliminacja

Kofeina i jej metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Kodeina:

Wchłanianie

Kodeina jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, przy czym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około godzinie od przyjęcia.

Dystrybucja

Kodeina podlega szerokiej dystrybucji do większości płynów ustrojowych i wykazuje niskie wiązanie z białkami osocza przy okresie półtrwania w osoczu wynoszącym około od 2,5 do 3 godzin.

Biotransformacja

Kodeina jest metabolizowana w wątrobie przez enzym wątrobowy cytochromu P450 2D6 (CYP2D6) do morfiny oraz przez enzym cytochromu (CYP3A4) do norkodeiny, które następnie są dalej metabolizowane i sprzęgane z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Kodeina i jej metabolity są wydalone prawie w całości z moczem (około 90%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol, kodeina i kofeina, podawane pojedynczo i w skojarzeniu, mają dobrze określony profil bezpieczeństwa. Nie ma danych przedklinicznych mających znaczenie dla osoby przepisującej produkt, uzupełniających dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
Sacharyna sodowa
Sodu wodorowęglan
Sodu laurylosiarczan
Kwas cytrynowy bezwodny

Sodu węglan bezwodny
Powidon K-25
Dimetykon 350

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

4 lata (48 miesięcy)

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister miękki z laminatu papier/LDPE/Aluminium/LDPE w tekturowym pudełku zawierające 8, 10, 12, 16, 20, 24 lub 32 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Perrigo Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 48
02-672 Warszawa
tel.: +48 (22) 852 55 51

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23957

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.04.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.01.2025