

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solpadeine 500 mg/8 mg/30 mg comprimate efervescente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg, fosfat de codeină hemihidrat 8 mg și cafeină anhidră 30 mg.

Excipientii cu efect cunoscut: sorbitol (E 420) și 398 mg sodiu pe comprimat efervescent.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat efervescent

Comprimate plate rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie de rupere pe una din fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Solpadeine este indicat pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerilor de intensitate moderată până la severă, cu diferite localizări:

- cefalee,
- migrenă,
- nevralgie,
- mialgie,
- artralgie (durerile din sciatică, lumbago sau osteoartrită),
- algie dentară sau din sfera ORL (dureri faringiene sau sinusale),
- dismenoree,
- tratamentul simptomatic al febrei din răceală și gripă.

Codeina este indicată la pacienți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

*Adulți, pacienți vârstnici (cu funcție hepatică și renală normală) și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:*  
Doza recomandată pentru o dată este de 1-2 comprimate Solpadeine administrate oral după dizolvarea în apă; dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 4 – 6 ore, fără a depăși 8 comprimate pe zi.

Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 4 ore.

#### Copii cu vârsta sub 12 ani:

Codeina nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

Nu se administrează în caz de insuficiență renală decât la recomandarea medicului.

##### Insuficiență hepatică

Nu se administrează în caz de insuficiență hepatică decât la recomandarea medicului.

##### *Durata tratamentului*

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține ameliorarea eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic.

##### *Mod de administrare*

Comprimatele se dizolvă complet în cel puțin jumătate de pahar cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la paracetamol, codeină, cafeină sau la oricare dintre excipienți.

Copii cu vârsta sub 12 ani.

Insuficiență hepatocelulară.

Insuficiență renală severă.

Astm bronșic, hipersecreție traheobronșică și insuficiență respiratorie (datorită prezenței codeinei).

Leziuni cerebrale și hipertensiune intracraniană (datorită prezenței codeinei).

Hemoragie digestivă.

Boli hemoragice și alte boli cu risc hemoragic.

Diaree acută toxiinfecțioasă, subocluzie sau ocluzie intestinală, intervenții chirurgicale recente la nivelul căilor biliare (datorită prezenței codeinei crește presiunea biliară).

Concomitent cu IMAO sau în interval de 14 zile de la oprirea tratamentului cu un IMAO (datorită prezenței codeinei).

Alcoolism acut (datorită prezenței codeinei).

Stări comatoase (datorită prezenței codeinei).

Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

La toți copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4).

La femei gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.6).

În depresie respiratorie, constipație cronică.

La pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Doza recomandată nu trebuie depășită.

Dacă simptomele persistă mai mult de 3 zile sau se agravează, este necesară reevaluarea diagnosticului și a tratamentului.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a altor medicamente care conțin paracetamol sau codeină.

##### *Legate de paracetamol*

Medicamentele care conțin paracetamol vor fi administrate cu precauție la pacienții cu disfuncție renală sau hepatică. Afecțiunile hepatice existente cresc riscul afectării hepatice datorate paracetamolului. Pacienții diagnosticați cu insuficiență hepatică sau renală necesită sfatul medicului înainte de a lua acest medicament. Riscul supradozajului este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică

non-alcoolică. Este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

Dozele trebuie scăzute sau intervalele dintre doze trebuie prelungite, în cazurile de mai jos:

- tulburări ale funcției hepatice (de exemplu boli hepatice cronice, consum de alcool etilic pe termen lung). La pacienții cu sindrom Gilbert în anumite situații poate apărea scăderea metabolizării paracetamolului. În astfel de cazuri, doza trebuie redusă.
- tulburări ale funcției renale și la pacienții dializați.

#### *Legate de cafeină*

Cafeina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu tulburări cardiovasculare (aritmii, hipertensiune arterială).

Pacienții trebuie avertizați să nu consume cantități excesive de cafea, ceai sau alte băuturi energizante cu cafeină, împreună cu Solpadeine, deoarece pot determina iritabilitate și excitabilitate nervoasă (vezi pct.4.4).

#### *Legate de codeină*

Utilizarea regulată prelungită, cu excepția celei sub supraveghere medicală, poate duce la dependență fizică și psihică (adicție) și poate determina simptome de sevraj la întreruperea tratamentului, cum ar fi neliniște și iritabilitate. Utilizarea excesivă a analgezicelor care conțin codeină (mai mult de 3 zile și/sau doze mai mari decât doza recomandată) poate conduce la un risc de dependență, inclusiv la manifestări apărute la întreruperea bruscă a tratamentului.

Pacienții care au suferit o operație de colecistectomie trebuie să consulte medicul înainte de a folosi acest medicament, datorită riscului de pancreatită acută.

Pacienții cu afecțiuni intestinale obstruative sau afecțiuni abdominale acute trebuie să consulte medicul înainte de a lua acest medicament.

Codeina poate împiedica eliminarea secrețiilor traheo-bronșice la pacienții cu tuse productivă. Se impune prudență la bolnavii cu limitarea funcției respiratorii, emfizem pulmonar, fibroză pulmonară, bronhopneumopatie cronică obstructivă, bronhoree, tuberculoză gravă, traumatisme toracice (codeina deprimă respirația și interferează cu mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare). La astmatici poate agrava fenomenele obstruative (favorizează bronhospasmul).

Datorită conținutului în codeină se impun precauții în următoarele cazuri: persoane în vârstă sau debilitate fizic (risc de deprimare respiratorie), leziuni craniene (risc de deprimare respiratorie), hipertensiune intracraniană (risc de agravare a hipertensiunii intracraniene), insuficiență corticosuprarenaliană, miastenia gravis, abdomen acut (poate masca simptomatologia clinică), hipotiroidism (risc de deprimare respiratorie și deprimare nervos centrală), hipertrofie de prostată sau stricturi uretrale (retenție de urină), constipație cronică.

Utilizarea codeinei nu este recomandată la bolnavii cu colită ulcerativă (poate produce dilatația toxică a colonului). Utilizarea trebuie evitată și la pacienții cu pancreatită. Hipovolemia, cordul pulmonar cronic, infarctul miocardic acut, starea de șoc favorizează accidentele hipotensive.

Riscul convulsiv poate fi crescut când codeina se administrează la pacienți cu edem cerebral și la epileptici. Stările confuzive pot fi agravate.

#### Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată la morfină, metabolitul său activ, de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, nu se va obține un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. Dacă însă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității la opioide, chiar și pentru dozele prescrise uzual. Acești pacienți metabolizează rapid codeina la morfină, ceea ce determină concentrații plasmatiche de morfină mai mari decât cele preconizate.

Simptomele generale ale toxicității la opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale.

Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Afro-etiopiană	29%
Afro-americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2% până la 2%
Caucaziană	3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% până la 2%

#### Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat raportări în publicații despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3). Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvat; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau, fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.

#### Copii cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea codeinei nu este recomandată la copii care pot avea funcția respiratorie compromisă, ca în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor tractului respirator superior sau pulmonare, politraumatismelor sau procedurilor chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității la morfină.

Codeina, ca și celelalte opioide trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu hipotensiune arterială, hipotiroidism, cu presiune intracraniană crescută și la cei cu traumatisme craniene.

#### Legate de Solpadeine

Deoarece medicamentul conține codeină și paracetamol, în timpul tratamentului nu se recomandă ingestia băuturilor alcoolice.

Riscul supradozajului este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică nonalcoolică. În cazul unui supradozaj se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului chiar dacă este asimptomatic, datorită riscului de afectare hepatică severă.

Pacienții trebuie avertizați să nu utilizeze concomitent alte medicamente pe bază de paracetamol și codeină.

#### *Atenționare pentru sportivi*

Medicamentul conține o substanță activă (fosfat de codeină) care poate determina o reacție pozitivă la testele de control antidoping.

Acest medicament conține 398 mg sodiu pe comprimat efervescent. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Acest medicament conține sorbitol (E 420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Legate de paracetamol*

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol. Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi crescută de metoclopramid și domperidonă și scăzută de administrarea de colestiramină. Colestiramina nu trebuie să fie administrată într-un interval de 1 oră de la administrarea paracetamolului.

De asemenea nu se asociază cu medicamente inductoare enzimaticice (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, rifampicină) sau cu potențial hepatotoxic și băuturi alcoolice (consum cronic) deoarece favorizează hepatotoxicitatea paracetamolului.

Administrarea sistematică și prelungită a paracetamolului poate crește efectul anticoagulant al warfarinei și a altor anticoagulante cumarinice, asociindu-se cu un risc hemoragic crescut; administrarea concomitentă ocazională nu are astfel de efecte.

Alte antiinflamatoare nesteroidiene: asocierea timp îndelungat a paracetamolului cu salicilați și alte antiinflamatoare nesteroidiene crește riscul nefrototoxic. Asocierea paracetamol-salicilați trebuie administrată pe termen scurt.

Tratamentul cronic cu barbiturice sau primidonă reduce efectul paracetamolului.

Zidovudină: prin inhibarea competitivă a glucuronoconjugării hepatice, cresc concentrațiile plasmaticice ale celor două medicamente.

În cazul tratamentului concomitent cu probenecid, doza de paracetamol trebuie scăzută, deoarece probenecidul determină o scădere cu 50% a clearance-ului paracetamolului, deoarece acesta inhibă conjugarea paracetamolului cu acidul glucuronic.

Există dovezi limitate conform cărora paracetamolul poate afecta farmacocinetica cloramfenicolului, însă existența acestei legături a fost criticată și dovezi ale unei interacțiuni relevante clinic lipsesc.

Deși nu este nevoie de monitorizare de rutină, este important să se aibă în vedere această interacțiune potențială atunci când aceste două medicamente sunt administrate concomitent, în special la pacienții care suferă de malnutriție.

#### *Legate de cafeină*

Cafeina are un efect antagonist față de acțiunea sedativelor și tranchilizantelor (cum sunt barbituricele sau antihistaminicele).

Cafeina agravează tahicardia determinată de unele decongestionante (simpatomimetice).

Contraceptivele orale, cimetidina și disulfiramul întârzie metabolizarea cafeinei, iar barbituricele și fumatul o accelerează. Cafeina diminuează potențialul de producere a dependenței al unor substanțe, precum efedrina. Administrarea concomitentă a unor inhibitori ai girazei poate prelungi perioada de eliminare a cafeinei și a metabolitului său paraxantina.

Enoxacina determină creșteri importante ale concentrațiilor plasmaticice ale cafeinei în organism, datorită diminuării metabolismului hepatic al cafeinei, putând duce la agitație și halucinații.

De asemenea, ciprofloxacina și norfloxacina determină creșteri importante ale concentrațiilor plasmaticice ale cafeinei în organism datorită diminuării metabolismului hepatic al cafeinei.

Cafeina potențează efectul antimigrenos al ergotaminei favorizându-i absorbția intestinală.

#### *Legate de codeină*

Codeina poate antagoniza efectele metoclopramidei și ale domperidonei asupra motilității gastro-intestinale.

Codeina se administrează cu prudență la pacienții aflați în tratament cu inhibitori de monoaminooxidază, deoarece analgezicele opioide pot interacționa cu IMAO și pot provoca sindrom serotoninic.

Efectul substanțelor cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (incluzând alcool etilic, hipnotice, sedative, antidepressive triciclice, fenotiazine) poate fi crescut de codeină; este puțin probabil ca aceste interacțiuni să fie semnificative în dozele recomandate.

#### *Interacțiuni cu testele de laborator*

Pot să apară valori fals scăzute ale glicemiei determinate prin metoda oxidaze/peroxidaze sau o creștere falsă a valorilor serice ale acidului uric determinat prin testul fosfotungstic.

Creșteri ale timpului de protrombină și ale valorilor serice ale bilirubinei, lactatdehidrogenazei și transaminazelor serice evidențiază afectarea toxică hepatică.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Studiile epidemiologice efectuate la gravide nu au evidențiat efecte toxice ale paracetamolului în dozele recomandate.

Cu toate acestea, administrarea acestui medicament este contraindicată în timpul sarcinii, în absența recomandărilor medicale. Aceasta se referă la utilizarea medicamentului în timpul nașterii, datorită riscului de deprimare respiratorie la nou-născut.

Nu a fost stabilită siguranța administrării combinației paracetamol/cafeină/codeină în timpul sarcinii, în raport cu reacțiile adverse posibile asupra dezvoltării fetale; acest medicament trebuie evitat în timpul sarcinii datorită unui posibil risc crescut de avort spontan asociat consumului de cafeină.

##### *Alăptarea*

Paracetamolul și cafeina se excretă în laptele matern, în cantități ne semnificative clinic. Cantități mici de codeină au fost detectate în laptele matern.

Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

La dozele terapeutice obișnuite, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în lapte în doze foarte mici și este puțin probabil să provoace efecte negative la sugarul alăptat. Cu toate acestea, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid CYP2D6, concentrații mai mari ale metabolitului activ, morfina, pot fi prezente în lapte și, în cazuri foarte rare, pot determina simptome de toxicitate la opioide la sugar, care pot fi letale.

Toxicitatea morfinei la nou-născut poate determina somnolență excesivă, hipotonie și dificultăți de alăptare sau în respirație. În cazurile severe se poate instala deprimarea respiratorie cu deces. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru perioada cea mai scurtă de timp. Femeile care alăptează trebuie informate de monitorizarea cu atenție a nou-născutului pe perioada tratamentului, pentru a observa orice semn sau simptom de toxicitate a morfinei, cum ar fi creșterea somnolenței sau sedarea, dificultăți de alăptare, dificultăți de respirație, scăderea tonusului și trebuie să se adreseze imediat medicului în cazul în care sunt observate aceste simptome sau semne. Produsele conținând codeină nu trebuie utilizate în timpul alăptării decât la recomandarea medicului.

Deși nu a fost observată o toxicitate semnificativă a cafeinei la copiii alăptați la sân, cafeina poate avea un efect stimulant la nou-născuți.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje, dacă manifestă somnolență sau sedare în timpul tratamentului cu acest medicament.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse depind de doza administrată și de metabolismul individual al fiecărui pacient. Unele persoane sunt mai susceptibile la reacții adverse datorită capacității de transformare rapidă a codeinei în morfină.

##### *Studii clinice*

Informațiile referitoare la reacțiile adverse ale codeinei colectate din studiile clinice sunt disparate și legate de doze de codeină mai mari față de cele din acest medicament. Aceste informații nu sunt relevante pentru determinarea tipului și frecvenței reacțiilor adverse date de codeină la concentrația din Solpadeine.

*Informații obținute după punerea pe piață*

Reacțiile adverse observate în urma studiilor clinice au o frecvență scăzută și provin ca urmare a unei expuneri restrânse a pacienților.

Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață, la doze terapeutice/recomandate, sunt prezentate în tabelul următor în funcție de clasificarea pe sisteme și frecvență.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform frecvenței de apariție folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvența reacțiilor adverse a fost estimată în urma raportărilor spontane din informațiile obținute după punerea pe piață.

**Paracetamol**

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Alergii (care nu includ angioedem)	Rare
	Anafilaxie	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm la pacienții hipersensibili la acid acetilsalicilic sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Tulburări hepatice	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții de hipersensibilitate cutanate care includ erupții cutanate, prurit, transpirații, purpura, urticarie și angioedem.	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată determinată de medicament, sindrom Stevens Johnson (SJS)	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Piurie sterilă (urină tulbure)	Foarte rare

**Cafeină**

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări ale sistemului nervos central	Nervozitate Amețeală	Foarte rare
La administrarea combinației paracetamol /cafeină/ codeină, în dozele recomandate, cu alimente care conțin cafeină, supradozajul de cafeină rezultat poate crește potențialul de reacții adverse datorate		

cafeinei (insomnie, agitație, anxietate, iritabilitate, cefalee, tulburări gastro-intestinale și palpitații).

### Codeină

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări psihice	Dependența poate apare după utilizarea prelungită la doze mari	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, greață, vărsături, dispezie, uscăciunea gurii, pancreatită acută (la pacienții cu colecistectomie în antecedente)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos central	Amețeală, agravarea cefaleei după utilizarea prelungită, somnolență	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, hiperhidroză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Dificultate la micțiune	Cu frecvență necunoscută

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului codeinei se vor suprapune peste efectele toxice hepatice severe cauzate de supradozajul paracetamolului. În cazul supradozajului se impune intervenția medicală de urgență, chiar dacă nu sunt prezente manifestările clinice de supradozaj.

### Paracetamol

#### *Simptomatologie*

Manifestările intoxicației după utilizarea de doze excesiv de mari de paracetamol apar cu o latență de 24 până la 48 de ore. Simptomele supradozajului paracetamolului în primele 24 de ore de la ingestie sunt paloare, greața și vărsături, anorexia și durere abdominală. Afectarea hepatică poate deveni aparentă după un interval de 12-48 de ore. Pot să apară modificări ale metabolismului glucozei și acidoza metabolică. În supradozajul sever, afectarea hepatică poate progresa până la encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral și deces. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută, sugerată puternic de durere lombară, hematurie și proteinurie, se poate dezvolta, chiar și în absența insuficienței hepatice severe. Au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă și pancreatită.

Este posibilă afectarea hepatică la adultul care ingeră peste 10 g de paracetamol sau la copilul la care se administrează mai mult de 150 mg paracetamol pe kg corp. În cazul unei cantități excesive din metabolitul toxic al paracetamolului (care în mod normal este detoxifiat de către glutatation atunci când se administrează paracetamol în doza recomandată), acesta se leagă de țesutul hepatic.

Ingestia unei doze mai mari de 5 g de paracetamol poate duce la afectare hepatică dacă pacientul prezintă factori de risc (vezi mai jos).



## **Factori de risc**

Dacă pacientul:

- a) urmează tratament pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care induc enzimele hepatice, sau
- b) consumă în mod regulat etanol în exces, sau
- c) este posibil să prezinte depleție de glutatone, de exemplu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție HIV, inaniție, cașexie.

## *Tratament*

În cazul supradozajului paracetamolului este necesar tratament imediat. Chiar în absența manifestărilor precoce, pacienții trebuie internați imediat pentru asistența medicală de specialitate și se recomandă lavajul gastric, dacă ingestia de paracetamol depășește 7,5 g în ultimele 4 ore.

Administrarea orală de metionină sau intravenoasă de N-acetilcisteină poate fi benefică în următoarele 48 de ore de la supradozaj. Măsurile terapeutice generale de susținere a funcțiilor vitale trebuie să fie disponibile.

## **Codeină**

### *Simptomatologie*

Greața și vărsăturile sunt primele simptome ale intoxicației cu codeină și eventual semne sau simptome ale deprimării circulatorii sau respiratorii.

Deprimarea acută respiratorie poate provoca cianoză, dificultăți de respirație, amețeală, ataxie și, mai rar, edem pulmonar. Pot apare deprimarea respirației, mioză, convulsii, colaps și retenție urinară. De asemenea s-au observat manifestări ale eliberării de histamină.

### *Tratament*

Tratamentul recomandat în această situație este cel simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv ventilație asistată și oxigenoterapie. Se recomandă lavajul gastric, administrarea de purgative și administrarea de cărbune activat, în decurs de 1 oră de la ingestie, la adultul care ingeră mai mult de 350 mg codeină sau la copilul la care se administrează mai mult de 5 mg codeină/kg.

Dacă deprimarea SNC este marcată, se recomandă ventilație asistată, oxigenoterapie și administrare parenterală de naloxonă. Dacă sunt prezente coma sau deprimarea respiratorie se recomandă administrare parenterală de naloxonă. Supravegherea medicală se continuă cel puțin 4 ore după ingestie sau 8 ore în cazul formulărilor cu eliberare susținută.

## **Cafeină**

### *Simptomatologie*

Supradozajul cafeinei poate determina dureri epigastrice, vărsături, creșterea diurezei, tahicardie sau aritmii cardiace, stimulare SNC (agitație, insomnie, nervozitate, excitabilitate nervoasă, agitație psihomotorie, tremor și convulsii, tulburări de idee și de vorbire), hiperemia feței, contracturi musculare, tulburări gastro-intestinale. Trebuie specificat că pentru aceste simptome semnificative clinic, ale supradozajului cafeinei, doza ingerată va fi strâns legată de toxicitatea hepatică dată de paracetamol.

### *Tratament*

Nu există un antidot specific dar pot fi luate măsuri de susținere adecvate, cum ar fi antagoniștii beta-adrenergici în cazul efectelor cardiotoxice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică : alte analgezice și antipiretice, anilide (inclusiv combinații), codul ATC: N02BE51.

Solpadeine este o combinație cu efect analgezic și antipiretic, util în durerile de intensitate moderată până la severă, cu trei substanțe active:

- paracetamol, care este analgezic și antipiretic,
- codeină, care este analgezic,
- cafeină, care este adjuvant pentru efectul analgezic al paracetamolului.

Combinația paracetamol/cafeină/codeină este recomandată mai ales în durerile care necesită un efect analgezic mai puternic decât cel dat de o singură substanță analgezică.

## **Paracetamol**

### *Mecanism de acțiune*

Paracetamolul este un medicament cu efecte analgezice și antipiretice. Se consideră că acțiunea analgezică și antipiretică a paracetamolului este determinată de inhibarea biosintezei de prostaglandine în special la nivelul sistemului nervos central.

### *Efecte farmacodinamice*

Evitarea inhibării prostaglandinelor la nivel periferic îi conferă paracetamolului un important efect farmacodinamic de menținere a prostaglandinelor cu rol protector la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, paracetamolul este recomandat în special pacienților cu antecedente de hemoragie gastro-intestinală sau vârstnici sau celor cărora li se administrează concomitent alte tratamente, caz în care nu este de dorit obținerea inhibării periferice a prostaglandinelor.

## **Cafeină**

Cafeina are proprietăți stimulante psihomotorii moderate, stimulante respiratorii, inotrop pozitive, stimulează sistemul nervos central, stimulează secreția gastrică, are efect diuretic slab și relaxează musculatura netedă bronșică. Mecanismul de acțiune al cafeinei nu este bine cunoscut. Se presupune că inhibă fosfodiesteraza și antagonizează acțiunile adenozei.

Potențiază efectul analgezic al paracetamolului, crescându-i eficacitatea. Date clinice au demonstrat că asocierea paracetamol/cafeină ameliorează într-o măsură mai mare durerea față de comprimatele obișnuite de paracetamol ( $p \leq 0,05$ ).

## **Codeină**

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi  $\mu$ , cu toate că are afinitate scăzută pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asociere cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută.

Codeina este un agonist al receptorilor opioizi și are acțiune analgezică moderată, un efect antitusiv și acțiune antidiareică. Persoanele heterozigote pentru alela CYP2D6\*2A sunt considerate ca având un metabolism ultra-rapid pentru codeină; acestea induc citocromul P450 2D6, enzima catalizând O-demetilarea codeinei la morfină, ceea ce conduce la o concentrație mai mare de morfină rezultată.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Paracetamol**

#### *Absorbție*

Paracetamolul este rapid și aproape complet absorbit din tractul gastro-intestinal și distribuit în majoritatea țesuturilor organismului, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 0,5-2 ore de la ingestie.

#### *Distribuție*

Paracetamolul este relativ uniform distribuit în majoritatea fluidelor organismului. Legarea paracetamolului de proteinele plasmatică este minimă la concentrații terapeutice; se poate ajunge la o valoare de 20-30% la concentrații atinse în intoxicația acută.

#### *Metabolizare și eliminare*

Paracetamolul este metabolizat la nivelul ficatului și excretat în urină, în special sub formă de glucurono-conjugați și sulfoconjugați, iar mai puțin de 5% din paracetamol este excretat nemetabolizat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,5 – 2,5 ore.

Eliminarea completă se înregistrează în decurs de 24 de ore. Efectul maxim și durata medie a efectului (4-6 ore) se corelează în mare cu concentrația sa plasmatică. Paracetamolul străbate placenta și se excretă în lapte. În cazul administrării unice a unei doze de 650 mg, concentrația medie măsurată în lapte a fost de 11 μg/ml. La persoanele cu vârsta peste 65 de ani, s-a înregistrat o scădere semnificativă a clearance-ului plasmatic al creatininei.

### **Cafeina**

#### *Absorbție*

După administrare orală, cafeina este rapid și complet absorbită din tractul gastro-intestinal; concentrația maximă plasmatică este atinsă după aproximativ 20-60 minute.

#### *Distribuție*

Cafeina se distribuie rapid în aproape tot organismul.

#### *Metabolizare și eliminare*

Cafeina este metabolizată aproape complet la nivelul ficatului, prin oxidare și demetilare la diferiți derivați xantinici, care sunt excretați în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 4,9 ore. După 48 de ore 45% din doza administrată este excretată prin urină sub formă de 1-metilxantină și acid 1-metiluric.

### **Codeina**

#### *Absorbție*

Codeina este bine absorbită după administrare orală. Concentrațiile plasmatică maxime apar în aproximativ 1 oră după ingestie și se încadrează între 100 și 300 ng/ml, în funcție de dozele terapeutice obișnuite.

#### *Distribuție*

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 3-4 ore.

#### *Metabolizare și eliminare*

Codeina este metabolizată în ficat prin O-demetilare rezultând morfină, prin N-demetilare, rezultând norcodeină și prin conjugare, atât codeina cât și metaboliții săi formând glucuronați și sulfați. Aproximativ 86% dintr-o doză administrată oral este excretată prin urină în 24 de ore, sub formă de codeină și în mare parte ca metaboliți. Urme de codeină se regăsesc în materiile fecale. În 24 de ore, codeina nemetabolizată se regăsește în urină în proporție de 6-8% din doză, procent care poate crește până la 10% când scade pH-ul urinar.

Un studiu asupra combinației de codeină, în cantitate de până la 30 mg, și paracetamol 1000 mg a arătat că în această situație codeina nu influențează absorbția paracetamolului. Astfel combinația aceasta nu modifică biodisponibilitatea paracetamolului.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice de siguranță din literatură privind paracetamolul și cafeina nu au arătat nici o informație care să fie relevantă pentru dozele recomandate și modul de utilizare a medicamentului.

Codeina nu a demonstrat efecte mutagene în urma testelor pe celule bacteriene *in vitro* și *in vivo* (la șoareci).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogenocarbonat de sodiu  
Sorbitol pulbere  
Zaharină sodică  
Laurilsulfat de sodiu  
Acid citric anhidru  
Carbonat de sodiu anhidru  
Povidonă  
Dimeticonă  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 folii din hârtie-PE-Al-PE a câte 2 comprimate efervescente  
Cutie cu 4 folii din hârtie-PE-Al-PE a câte 2 comprimate efervescente  
Cutie cu 6 folii din hârtie-PE-Al-PE a câte 2 comprimate efervescente  
Cutie cu 6 folii din hârtie-PE-Al-PE a câte 4 comprimate efervescente  
Cutie cu 30 folii din hârtie-PE-Al-PE a câte 2 comprimate efervescente

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Perrigo România S.R.L.  
Str. Av. Popișteanu, Nr. 54 A, Expo Business Park  
Clădirea 2, Unitatea 3, Etaj 4, Sector 1, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3400/2011/01-02-03-04-05

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2011

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie, 2023