

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solpadeine comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe, în formă de capsulă, plane pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Solpadeine comprimate este recomandat pentru ameliorarea durerilor de intensitate ușoară-moderată din reumatism, sciatică și lumbago.

De asemenea, sunt recomandate pentru ameliorarea rapidă a durerilor asociate cu febră inclusiv a:

- cefaleei,
- migrenelor,
- durerilor musculare,
- durerilor musculoscheletale și reumatice,
- durerilor din sinuzite,
- durerilor menstruale,
- durerilor determinate de luxații,
- durerilor dentare post-chirurgicale sau după extracții,
- durerilor din artroză,
- nevralgiilor,
- durerilor în gât
- durerilor asociate simptomelor din răceală și gripă și pentru reducerea febrei.

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):

Doza recomandată pentru o dată este de 1-2 comprimate Solpadeine (500 mg paracetamol/30 mg cafeină/8 mg codeină până la 1000 mg paracetamol/60 mg cafeină/16 mg codeină), care se poate repeta la fiecare 4-6 ore dacă este necesar.

Nu se administrează la un interval mai mic de 4 ore și nu se depășesc 8 comprimate în 24 de ore (4000 mg paracetamol/240 mg cafeină/64 mg codeină).

Adulți

A nu se depăși doza zilnică recomandată sau numărul specificat de doze din cauza riscului de afectare hepatică (vezi pct 4.4 și 4.9).

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici, mai ales cei cu fragilitate sau imobilizați, pot necesita o doză mai mică sau o frecvență de administrare a dozelor mai redusă.

Copii cu vârsta sub 12 ani:

Solpadeine este contraindicată la copiii cu vârsta sub 12 ani pentru tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii (vezi pct. 4.3).

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-15 ani

Doza recomandată este de 1 comprimat la fiecare 6 ore. A nu se depăși 4 doze, echivalent cu 4 comprimate pe zi.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16-18 ani

Doza recomandată este de 1-2 comprimate la fiecare 6 ore. A nu se depăși 4 doze, echivalent cu 8 comprimate pe zi.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-18 ani și funcție respiratorie compromisă

Solpadeine nu este recomandat pentru administrare la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani cu funcție respiratorie compromisă, pentru tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pacienții care au fost diagnosticați cu insuficiență renală trebuie să solicite sfatul medicului înainte de a lua acest medicament. Se recomandă, atunci când se administrează paracetamol la pacienții cu insuficiență renală, reducerea dozei și creșterea intervalului minim între fiecare administrare până la cel puțin 6 ore. Restricțiile legate de administrarea medicamentelor care conțin paracetamol la pacienții cu insuficiență renală se datorează în primul rând conținutului în paracetamol al medicamentului (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții care au fost diagnosticați cu insuficiență hepatică sau sindrom Gilbert trebuie să solicite sfatul medicului înainte de a lua acest medicament. Restricțiile legate de administrarea medicamentelor care conțin paracetamol la pacienții cu insuficiență hepatică se datorează în primul rând conținutului în paracetamol al medicamentului (vezi pct. 4.4).

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.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la paracetamol, codeină, cafeină sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatocelulară.

Insuficiență renală severă.

Astm bronșic.

Hipersecreție traheobronșică și insuficiență respiratorie (datorită prezenței codeinei).
Leziuni cerebrale și hipertensiune intracraniană (datorită prezenței codeinei).
Diaree acută toxiinfecțioasă.
Subocluzie sau ocluzie intestinală.
Intervenții chirurgicale recente la nivelul căilor biliare (datorită prezenței codeinei crește presiunea biliară).
Concomitent cu IMAO (inhibitori de monoaminooxidază) sau în interval de 14 zile de la oprirea tratamentului cu un IMAO (datorită prezenței codeinei).
Stări comatoase (datorită prezenței codeinei).
Copii cu vârsta sub 12 ani.
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.
Hemoragie digestivă.
Boli hemoragice și alte boli cu risc hemoragic.
Alcoolism acut (datorită prezenței codeinei).
Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

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 tratamentului.

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

Legate de paracetamol

Paracetamolul trebuie utilizat cu deosebită prudență în următoarele situații:

- Insuficiență hepatocelulară
- Sindrom Gilbert (icter familial non-hemolitic)
- Deficit de glutatation
- Etilism cronic
- Deshidratare
- Malnutriție cronică
- Vârstnici, adulți și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg
- Insuficiență renală (GFR \leq 50ml/min)
- Deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- Anemie hemolitică
- Tratament în asociere cu medicamente care influențează funcția hepatică.

Medicamentele care conțin paracetamol trebuie 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.

Administrarea de lungă durată pentru cefalee a oricărui tip de analgezic poate determina agravarea acesteia. În cazul acestei situații, tratamentul trebuie întrerupt și se recomandă consult medical.

Diagnosticul abuzului de medicamente pentru cefalee trebuie suspectat la acei pacienți care prezintă frecvent sau zilnic cefalee, în ciuda (sau din cauza) administrării cronice a medicației pentru cefalee.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze în asociere alte medicamente care conțin paracetamol. În eventualitatea unui supradozaj, din cauza riscului de leziuni hepatice ireversibile, trebuie solicitată asistență medicală de urgență, chiar dacă pacientul are o stare generală bună (vezi pct. 4.9).

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienții care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

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

Pacienții care utilizează sau care au utilizat inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) în ultimele două săptămâni (vezi pct 4.5), nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Riscul administrării în asociere cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente înrudite:

Utilizarea Solpadeine în asociere cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente înrudite poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea în asociere cu medicamente sedative trebuie efectuată numai la pacienții pentru care nu sunt adecvate opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Solpadeine în asociere cu medicamente sedative, trebuie utilizate doze minime eficiente și durate minime de administrare în asociere. Pacienții trebuie monitorizați strict pentru apariția semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc cu privire la apariția acestor simptome (vezi pct. 4.5).

Dependență, abuz și utilizare greșită

Solpadeine conține codeină, care poate cauza dependență psihică și fizică dacă este utilizat regulat sau mai mult timp. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție de pacienții cu antecedente de abuz sau dependență de substanțe (inclusiv droguri sau alcool) sau de boli psihice (de exemplu, depresia majoră) ori care se confruntă cu astfel de probleme în prezent. Abuzul sau utilizarea greșită pot duce la supradoză și/sau deces (vezi pct. 4.9).

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 interferă cu mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare). La astmatici poate agrava fenomenele obstructive (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 plasmatice 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 hipertensiune 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 întârziat 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de paracetamol

Paracetamolul este metabolizat în ficat și, prin urmare, poate interacționa cu alte medicamente care utilizează aceleași căi de metabolizare sau care au efecte inductoare sau inhibitoare asupra acestor căi, provocând hepatotoxicitate, în special, în caz de supradozaj (vezi pct. 4.9).

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol.

Asocierea cu medicamente inductoare enzimactice (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, rifampicină) sau cu potențial hepatotoxic și consumul de alcool etilic favorizează hepatotoxicitatea paracetamolului.

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi crescută de metoclopramidă și domperidonă și scăzută de administrarea de colestiramină. Colestiramina nu trebuie să fie administrată într-un interval de 1 oră de la administrarea paracetamolului.

Administrarea sistematică și prelungită a paracetamolului poate crește efectul anticoagulant al warfarinei și a altor cumarinice, asociindu-se cu un risc crescut de sângerare; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.

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 plasmatiche 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.

Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Legate de cafeină

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

Cafeina agravează tahicardia determinată de unele 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 plasmatice 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 plasmatice ale cafeinei în organism datorită diminuării metabolismului hepatic al cafeinei.

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

Legate de codeină

Analgizicele opioide pot interacționa cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) și pot duce la sindrom serotoninergic. Deoarece dovezile privind interacțiunea cu codeina sunt limitate, medicamentul nu trebuie administrat în asociere sau timp de două săptămâni după întreruperea administrării IMAO.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite: Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite determină creșterea riscului de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitate doza și durata utilizării (vezi pct. 4.4).

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 (IMAO) deoarece analgezicele opioide pot interacționa cu acestea și pot provoca apariția sindromului serotoninergic. Efectul substanțelor cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (inclusiv alcoolul etilic, hipnoticele, sedativele, antidepressivul triciclic, fenotiazinele) poate fi crescut de codeină, dar este puțin probabil ca aceste interacțiuni să fie semnificative la 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 la dozele recomandate, pe de altă parte codeina nu este recomandată în timpul sarcinii, de aceea administrarea de Solpadeine comprimate trebuie evitată în timpul sarcinii, în absența unei recomandări medicale. Aceasta se referă și la utilizarea medicamentului în timpul nașterii, datorită riscului de deprimare respiratorie la nou-născut.

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol in utero prezintă rezultate echivoce. Dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă se va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp și se va administra cât mai rar posibil.

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.

Medicamentele care conțin codeină nu trebuie utilizate în timpul sarcinii.

În timpul sarcinii, un consum zilnic total de peste 200 mg cafeină pe zi ar putea crește riscul de avort spontan și de greutate mică la naștere.

Alăptarea

Paracetamolul și cafeina se excretă în laptele matern, dar nu în cantități 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.

Fertilitatea

Nu există date disponibile în ceea ce privește influența Solpadeine asupra fertilității.

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, în cazul în care sunt afectați de somnolență sau amețeală 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 comprimate.

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

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave: necroliză epidermică toxică (NET), dermatită indusă de medicament, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
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

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
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
---	-----------------	-----------

organe		
Tulburări psihice	Dependența poate apare după utilizarea prelungită la doze mari	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, greață, vărsături, dispesie, 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>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9. Supradozaj

Utilizarea excesivă a acestui medicament, definită ca un consum de cantități mai mari decât doza recomandată sau un consum pentru o perioadă prelungită de timp poate duce la dependență fizică sau psihică. La întreruperea tratamentului pot să apară simptome de neliniște și iritabilitate.

Efectele supradozajului codeinei se suprapun 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

La momentul inițial, simptomele pacientului pot fi limitate la greață sau vărsături și pot să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul de afectare a organelor.

Simptomele supradozajului paracetamolului în primele 24 de ore de la ingestie sunt paloarea, greața și vărsăturile, anorexia și durerea abdominală. Afectarea hepatică poate deveni aparentă după un interval de 12-48 de ore. Se pot manifesta, de asemenea, anomalii 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, 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 și pancreatită.

Afectarea hepatică este posibilă la adultul care ingeră mai mult de 10 g 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 glutatation, de exemplu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție HIV, inaniție, cașexie.

Tratament

Abordarea terapeutică trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de tratament în vigoare.

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

Efectele supradozării sunt potențate de asocierea cu ingestia de alcool etilic sau de medicamente psihotrope.

Simptomatologie

Poate să apară deprimare SNC, inclusiv deprimare respiratorie, care nu devin severe decât în cazul asocierii cu alte medicamente sedative, inclusiv alcool etilic sau la doze foarte mari.

Greața și vărsăturile sunt 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 blocaje ale 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, oxigenoterapie.

Se recomandă lavajul gastric, administrarea de purgative și de cărbune activat, în decurs de 1 oră de la ingestie, la adultul care a ingerat mai mult de 350 mg codeină sau la copilul la care s-a administrat mai mult de 5 mg codeină/kg corp.

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 ideeție 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 analgezic și antipiretic. Se consideră că acțiunea analgezică și antipiretică a paracetamolului este determinată, de inhibarea biosintezei de prostaglandine mai ales 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 mai ales pacienților cu antecedente de boală sau celor care iau concomitent altă medicație, caz în care inhibarea periferică a prostaglandinelor ar fi nedorită (de ex. pacienți cu antecedente de sângerare gastro-intestinală sau vârstnici).

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.

Cafeina potențează 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

Mecanism de acțiune

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi μ , 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 glucuronil-conjugați și sulfoconjugați, iar mai puțin de 5% din paracetamol este excretat ca atare. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2,3 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 placentă și se excretă în lapte. În cazul administrării unice a unei doze de 650 mg, concentrația medie măsurată în lapte a fost de 11 mg/ml. La persoanele cu vârsta peste 65 de ani, s-a înregistrat o scădere semnificativă a clearance-ului plasmatic al creatininei.

Cafeina

Absorbție

Cafeina este rapid și complet absorbită din tractul gastro-intestinal după administrarea orală, concentrația maximă plasmatică fiind atinsă după 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 xantini, 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. Picul concentrației plasmatică a codeinei este atins în aproximativ 1 oră. 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 fecale. În 24 de ore, codeina nemodificată 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 nicio informație care să fie relevantă pentru dozele recomandate și modul de utilizare a medicamentului. Codeina nu a demonstrat efecte mutagenice în urma testelor pe celule bacteriene *in vitro* și *in vivo* (la șoareci).

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Sorbit de potasiu
Povidonă
Talc purificat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Acid stearic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister Al/PVC a 12 comprimate.
Cutie cu 2 blistere Al/PVC a câte 8 comprimate.
Cutie cu 2 blistere Al/PVC a câte 12 comprimate.
Cutie cu 4 blistere Al/PVC a câte 8 comprimate.
Cutie tip portofel cu un blister din Al/PVC a 12 comprimate.
Cutie tip portofel cu 2 blistere din Al/PVC a câte 8 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

11735/2019/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .