

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonalgal (500+30) mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Παρακεταμόλη 500 mg
Φωσφορική κωδεΐνη ημιένυδρη 30 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες: Μέτριος έως σοβαρός πόνος.

Παιδιά ηλικίας 12-18 ετών (έφηβοι): Η κωδεΐνη ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών, για την αντιμετώπιση του οξέος μέτριας εντάσεως πόνου που θεωρείται ότι δεν ανακουφίζεται από άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφαίνη (μόνες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες:

1-2 δισκία (που ισοδυναμούν με 500-1000 mg παρακεταμόλης και 30-60 mg κωδεΐνης) έως 3-4 φορές την ημέρα.

Η μέγιστη δόση των 8 δισκίων την ημέρα δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται (που ισοδυναμούν με 4000 mg παρακεταμόλης και 240 mg κωδεΐνης).

Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος και την ηλικία. Σε σχέση με την παρακεταμόλη η συνήθης δοσολογία είναι 10-15 mg/kg ανά δόση. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων σε κάθε περίπτωση εξαρτάται από τα συμπτώματα και τη συνολική ημερήσια δόση, αλλά θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4-6 ώρες. Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 60 mg/kg/ημέρα με μέγιστο τα 4000 mg ανά ημέρα.

Η διάρκεια της θεραπείας με Lonalgal θα πρέπει να καθορίζεται από το θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν δεν επιτευχθεί αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο μετά από 3 ημέρες αγωγής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας 12-18 ετών (έφηβοι) και άνω των 43 kg:

Η συνιστώμενη δόση είναι 1-2 δισκία (που ισοδυναμούν με 500-1000 mg παρακεταμόλης και 30-60 mg κωδεΐνης) κάθε 6 ώρες. Η δοσολογία αυτή βασίζεται στο σωματικό βάρος (10-15 mg/kg παρακεταμόλη και 0,5-1 mg/kg κωδεΐνη ανά δόση).

Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 60 mg/kg με μέγιστο 4000 mg παρακεταμόλης και 240 mg/ημέρα κωδεΐνης.

Αυτό σημαίνει ότι δεν πρέπει να λαμβάνονται πάνω από 5-8 δισκία Lonalgal την ημέρα ανάλογα με το σωματικό βάρος (δηλαδή 2500-4000 mg παρακεταμόλης, 150-240 mg κωδεΐνης την ημέρα).

Η κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση και για τη μικρότερη χρονική περίοδο. Αυτή η δοσολογία μπορεί να λαμβάνεται μέχρι 4 φορές την ημέρα σε διαστήματα όχι μικρότερα των 6 ωρών. Η μέγιστη ημερήσια δόση της κωδεΐνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 240 mg.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιορίζεται στις 3 ημέρες και εάν δεν επιτευχθεί αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο οι ασθενείς/νοσηλευτές πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών λόγω του κινδύνου τοξικότητας από οπιοειδή εξ αιτίας του ευμετάβλητου και απρόβλεπτου μεταβολισμού της κωδεΐνης σε μορφίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι νερό.

Ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική δυσλειτουργία, Σύνδρομο Gilbert (βλ. παράγραφο «4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)

Σε ασθενείς με βεβαρημένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με σύνδρομο Gilbert θα πρέπει να χορηγούνται μειωμένες δόσεις και/ή να παρατείνονται τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min), το διάστημα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

4.3 Αντενδείξεις

Το Lonalgal δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις κάτωθι καταστάσεις:

- υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη, την κωδεΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)
- σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 0-18 ετών) οι οποίοι υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή και/ή εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων για το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4)
- σε ασθενείς για τους οποίους είναι γνωστό ότι έχουν υπερ-ταχεία μεταβολική ικανότητα μέσω του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.4)
- σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C)
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- πνευμονία
- οξύ επεισόδιο άσθματος
- επικείμενος τοκετός
- κίνδυνος πρόωρου τοκετού
- νεφρική ανεπάρκεια
- κυκλοφορική καταπληξία

- κраниοεγκεφαλικές κακώσεις
- αύξηση της ενδοκρανίου πίεσης
- αλκοολισμός
- τρομώδες παραλήρημα
- καταστάσεις οξείας κοιλίας
- υπερτροφία προστάτη με δυσχέρεια στην ούρηση
- μετά από χειρουργική επέμβαση στα χοληφόρα
- η χορήγηση ταυτόχρονα ή και 2 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με αναστολείς της MAO
- κώμα
- η χρήση κωδεϊνούχων σκευασμάτων αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία, εκτός και αν συστήνεται από γιατρό
- στις γυναίκες κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για πρόληψη της υπερδοσολογίας, θα πρέπει να διασφαλιστεί ότι οποιαδήποτε φάρμακα λαμβάνονται ταυτόχρονα δεν περιέχουν παρακεταμόλη και κωδεΐνη.

Η ταυτόχρονη χρήση του Lonalgal με κατασταλτικά φάρμακα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή παρόμοια φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κώμα και θάνατο. Λόγω των κινδύνων αυτών, η συνταγογράφηση του Lonalgal μαζί με κατασταλτικά φάρμακα θα πρέπει να εξετάζεται ως επιλογή για ασθενείς για τους οποίους δεν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Ειδικά όταν συνταγογραφείται ταυτόχρονα με κατασταλτικά φάρμακα, το Lonalgal θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής και καταστολής του ΚΝΣ. Συνεπώς, συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς και οι φροντιστές τους ώστε να λαμβάνουν υπόψη αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή σε άτομα με υποθυρεοειδισμό, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία προστάτη, υπόταση, φλεγμονώδεις ή αποφρακτικές παθήσεις του εντέρου, βαριά μυασθένεια.

Το Lonalgal θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου σε περιπτώσεις:

- εξάρτησης από οπιοειδή
- επηρεασμένου επίπεδου συνείδησης
- καταστάσεων με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση
- σύγχρονης χορήγησης αναστολέων της MAO
- μειωμένης αναπνευστικής λειτουργίας (λόγω εμφυσήματος, κυφοσκοιλίωσης, σοβαρής παχυσαρκίας) και χρόνιας αποφρακτικής νόσου των αεραγωγών
- έλλειψης του ενζύμου G-6-PD
- χρόνιας δυσκοιλιότητας
- υποογκαιμικών καταστάσεων

Μείωση της δόσης ή παράταση των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων απαιτούνται στις παρακάτω καταστάσεις:

- ηπατική δυσλειτουργία, ηπατίτιδα (Child-Pugh A/B)
- χρόνια κατάχρηση αλκοόλ

- σύνδρομο Gilbert (νόσος του Meulengracht)
- νεφρική δυσλειτουργία

Οι αιματολογικοί δείκτες και η ηπατική και νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται, όταν γίνεται παρατεταμένη χρήση.

Μεταβολισμός CYP2D6

Η κωδεΐνη μεταβολίζεται από το ένζυμο του ήπατος CYP2D6 σε μορφίνη, τον ενεργό μεταβολίτη της. Εάν ένας ασθενής έχει ανεπάρκεια ή παντελή έλλειψη του ενζύμου δεν θα επιτευχθεί επαρκής αναλγητική δράση. Εκτιμήσεις δείχνουν ότι μέχρι το 7% του πληθυσμού των Καυκασίων μπορεί να έχει αυτή την ανεπάρκεια. Ωστόσο, εάν ο ασθενής έχει εκτεταμένη ή υπερ-ταχεία μεταβολική ικανότητα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών τοξικότητας από οποιοσδήποτε ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις. Οι ασθενείς αυτοί μετατρέπουν την κωδεΐνη σε μορφίνη ταχέως, με αποτέλεσμα υψηλότερα από το αναμενόμενο επίπεδα μορφίνης στον ορό.

Λόγω της γενετικής μεταβλητότητας του CYP2D6 ακόμα και οι θεραπευτικές δόσεις της κωδεΐνης μπορεί να οδηγήσουν στην αυξημένη σύνθεση του δραστικού μεταβολίτη μορφίνης, με κλινικά σημεία δηλητηρίασης από μορφίνη (βλ. παράγραφο 4.9 «Υπερδοσολογία»).

Συνεπώς, η αντίδραση εκάστου ασθενούς στο φάρμακο πρέπει να ελέγχεται στην αρχή της θεραπείας έτσι ώστε οποιαδήποτε σχετική υπερδοσολογία να μπορεί να εντοπιστεί σε αρχικό στάδιο. Αυτό εφαρμόζεται ιδιαίτερα σε μεγαλύτερους ασθενείς και σε αυτούς με βεβαρημένη νεφρική ή αναπνευστική λειτουργία.

Γενικά τα συμπτώματα της τοξικότητας από οποιοσδήποτε περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, ρηχή αναπνοή, συσταλμένες κόρες, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και έλλειψη όρεξης. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα καταστολής του κυκλοφορικού και αναπνευστικού, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και πολύ σπάνια θανατηφόρα.

Εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της υπερ-ταχείας μεταβολικής ικανότητας σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνοψίζονται παρακάτω:

Πληθυσμός	Επιπολασμός %
Αφρικανοί/Αιθίοπες	29%
Αφροαμερικάνοι	3,4% έως 6,5%
Ασιάτες	1,2% έως 2%
Καυκάσιοι	3,6% έως 6,5%
Έλληνες	6.0%
Ούγγροι	1,9%
Βορειοευρωπαίοι	1%-2%

Μετεγχειρητική χρήση σε παιδιά

Υπάρχουν αναφορές στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ότι η κωδεΐνη που δόθηκε μετεγχειρητικά σε παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή και/ή εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων για το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας οδήγησε σε σπάνιες αλλά απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένου του θανάτου (βλ. επίσης παράγραφο 4.3). Όλα τα παιδιά έλαβαν κωδεΐνη σε δοσολογία εντός του κατάλληλου εύρους, ωστόσο υπήρχαν στοιχεία ότι αυτά τα παιδιά είχαν είτε υπερ-ταχεία ή εκτεταμένη ικανότητα να μεταβολίζουν την κωδεΐνη σε μορφίνη.»

Παιδιά με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία

Η κωδεΐνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά τα οποία μπορεί να έχουν μειωμένη αναπνευστική λειτουργία συμπεριλαμβανομένων των νευρομυϊκών διαταραχών, σοβαρών

καρδιακών ή αναπνευστικών παθήσεων, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ή των πνευμόνων, πολλαπλών τραυμάτων ή εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας από τη μορφίνη.

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην παρακεταμόλη (π.χ. αναφυλακτικό σοκ) παρατηρούνται πολύ σπάνια. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά από χορήγηση Lonalgal. Πρέπει να ληφθούν από τον ιατρό τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενη ευαισθησία στην ασπιρίνη και/ή σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Υπέρβαση της συνιστώμενης δοσολογίας για την παρακεταμόλη, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.9).

Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί με την παρακεταμόλη ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις, μετά από σύντομη διάρκεια θεραπείας και σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εκτεταμένη χρήση αναλγητικών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγίες οι οποίες δεν πρέπει να θεραπεύονται με αύξηση της δοσολογίας του φαρμάκου. Σε τέτοιες περιπτώσεις δεν πρέπει να συνεχίζεται η λήψη του αναλγητικού χωρίς ιατρική συμβουλή.

Απότομη διακοπή των αναλγητικών μετά από μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει στερητικά συμπτώματα (π.χ. κεφαλαλγία, κόπωση, νευρικότητα, μυϊκούς πόνους και νευροφυτικά συμπτώματα), τα οποία τυπικά παρέρχονται μέσα σε μερικές ημέρες. Η επαναπρόσληψη των αναλγητικών πρέπει να γίνεται μετά από συμβουλή του ιατρού. Σε τέτοια περίπτωση τα στερητικά συμπτώματα μετριάζονται.

Υψηλότερες δόσεις από το Lonalgal δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με υπόταση και υποογκαιμία.

Η κωδεΐνη, ως συστατικό του σταθερού συνδυασμού, ενέχει σημαντικό κίνδυνο εξάρτησης. Αντοχή, ψυχολογική και σωματική εξάρτηση αναπτύσσονται με μακροχρόνια χρήση υψηλών δόσεων. Υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή με άλλα οπιοειδή. Ταχείες υποτροπές μπορεί να αναμένονται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα εξάρτηση από οπιοειδή (συμπεριλαμβανομένων αυτών σε ύφεση).

Η κωδεΐνη θεωρείται ότι είναι υποκατάστατο από τους εξαρτημένους στην ηρωΐνη. Άτομα που είναι εξαρτημένα στο αλκοόλ ή ηρεμιστικά επίσης τείνουν να κάνουν κατάχρηση της κωδεΐνης. Η κωδεΐνη καταναλισκόμενη σε υψηλότερες δόσεις και για μια μακροχρόνια περίοδο, μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση.

Σπανίως έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα οφειλόμενη στην κωδεΐνη. Σε ασθενείς που έχουν υποστεί χολοκυστεκτομή, πρέπει να δίνεται αγωγή με προσοχή. Η σύσπαση του σφιγκτήρα του Oddi μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή να επιτείνει τα συμπτώματα σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα.

Επίδραση στις εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις

Η λήψη παρακεταμόλης μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος με τη μέθοδο του φωσφοροβολφραμικού οξέος, και τη μέτρηση του σακχάρου αίματος με τη μέθοδο της γλυκοζοοξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Τα φάρμακα που περιέχουν κωδεΐνη λαμβάνονται μόνο με συνταγή ιατρού και υπό τακτική ιατρική παρακολούθηση. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να δίνονται σε τρίτους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παρακεταμόλη

Δόσεις της παρακεταμόλης οι οποίες υπό άλλες συνθήκες είναι ακίνδυνες, μπορεί να προκαλέσουν ηπατική βλάβη εάν ληφθούν μαζί με φάρμακα που προκαλούν ενζυμική επαγωγή όπως συγκεκριμένα υπνωτικά και αντιεπιληπτικά (π.χ. γλουταϊθιμίδη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) καθώς και με ριφαμπικίνη. Το ίδιο ισχύει σε σχέση με τις δυννητικά ηπατοτοξικές ουσίες και την κατάχρηση αλκοόλ (βλ. παράγραφο 4.9 «Υπερδοσολογία»).

Ο συνδυασμός με χλωραμφαινικόλη μπορεί να προκαλέσει αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της χλωραμφαινικόλης με κίνδυνο αυξημένης τοξικότητας.

Η μακροχρόνια χρήση παρακεταμόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά συνιστάται μόνο κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η παρακεταμόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και άλλους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Οι ασθενείς που λαμβάνουν παρακεταμόλη και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ θα πρέπει να παρακολουθούνται για την επίτευξη κατάλληλων επιπέδων πήξης και για αιμορραγικές επιπλοκές.

Η συγχρόνηση της φλουκλοξακιλλίνης με παρακεταμόλη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για μείωση της γλουταθειόνης, όπως σπληναιμία, υποσιτισμός ή χρόνιος αλκοολισμός.

Σε σύγχρονη χορήγηση με από του στόματος αντιπηκτικά φαίνεται ότι αυξάνει ο κίνδυνος αιμορραγίας. Σε υψηλές δόσεις ή σε συστηματική θεραπεία, η παρακεταμόλη ενισχύει τις επιδράσεις της βαρφαρίνης. Η παρατεταμένη χρήση παρακεταμόλης μπορεί να ενισχύσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης καθώς και των παραγώγων της κουμαρίνης, με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγιών. Η περιστασιακή χρήση παρακεταμόλης δεν παρουσιάζει αντίστοιχα σημαντική επίδραση.

Η ταυτόχρονη χρήση της παρακεταμόλης και της ζιδοβουδίνης αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ουδετεροπενίας. Ως εκ τούτου, το Lonalgal λαμβάνεται μαζί με ζιδοβουδίνη μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής.

Η λήψη της προβενεσίδης αναστέλλει τη δέσμευση της παρακεταμόλης στο γλυκουρονικό οξύ και έτσι μειώνει την κάθαρση της παρακεταμόλης κατά 2 φορές περίπου και αυξάνει τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η δόση της παρακεταμόλης πρέπει να μειώνεται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με προβενεσίδη.

Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης.

Επίδραση στις εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις

Η λήψη παρακεταμόλης μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος με τη μέθοδο του φωσφοροβολφραμικού οξέος, και τη μέτρηση του σακχάρου αίματος με τη μέθοδο της γλυκοζοοξειδάσης-υπεροξειδάσης.

Επιπρόσθετα για από του στόματος χορήγηση:

Σε καταστάσεις στις οποίες η γαστρική κένωση επιβραδύνεται, όπως π.χ. με λήψη προπανθελίνης, ο ρυθμός απορρόφησης της παρακεταμόλης μπορεί να μειωθεί με αποτέλεσμα επιβράδυνση της έναρξης δράσης. Επιτάχυνση του ρυθμού γαστρικής κένωσης

π.χ. η χορήγηση μετοκλοπραμίδης ή δομπεριδόνης προκαλεί αύξηση του ρυθμού απορρόφησης.

Κωδεΐνη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα ναρκωτικά αναλγητικά, αντιψυχωσικά, ηρεμιστικά (π.χ. βενζοδιαζεπίνες) ή άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ) ταυτόχρονα με το Lonalgal (το οποίο περιέχει κωδεΐνη) μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη καταστολή του ΚΝΣ.

Η ταυτόχρονη χρήση αλκοόλ ή άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ φαρμάκων, κατασταλτικών, υπνωτικών (π.χ. βενζοδιαζεπίνες) ή ψυχοτρόπων φαρμάκων (φαινοθειαζίνες π.χ. χλωροπρομαζίνη, θειοριδαζίνη, περφαιναζίνη) και αντισταμινικών (π.χ. προμεθαζίνη, μεκλοζίνη), αντιυπερτασικών και άλλων αναλγητικών μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών με κατασταλτικά φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή παρόμοια φαρμακευτικά προϊόντα, αυξάνει τον κίνδυνο για καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κόμα και θάνατο λόγω προσθετικής κατασταλτικής δράσης του ΚΝΣ. Η δοσολογία και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να περιορίζεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Καταστολή του αναπνευστικού επαγόμενη από την κωδεΐνη μπορεί να αυξηθεί από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη) και οπιπραμόλη.

Εφόσον η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της MAO π.χ. τρανυλκυπρομίνη, μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση επιδράσεων από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες απρόβλεπτης βαρύτητας, το Lonalgal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας με αναστολείς της MAO.

Η επίδραση των αναλγητικών μπορεί επίσης να αυξηθεί. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οπιοειδή που είναι μερικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές (π.χ. βουπρενορφίνη, πενταζοκίνη), είναι πιθανό να εμφανιστεί εξασθένηση της επίδρασης του Lonalgal.

Η σιμετιδίνη και άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό από το ήπαρ μπορεί να αυξήσουν την επίδραση του Lonalgal. Κατά τη διάρκεια αγωγής με μορφίνη, έχει παρατηρηθεί αναστολή της αποδόμησης της μορφίνης με συνέπεια αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος. Δεν μπορεί να αποκλειστεί παρόμοια αλληλεπίδραση για την κωδεΐνη.

Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με Lonalgal, διότι η ψυχοκινητική λειτουργικότητα μπορεί να μειωθεί σημαντικά (πρόσθετη επίδραση των επιμέρους συστατικών).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Παρακεταμόλη

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Μακρά εμπειρία έχει δείξει ανεπαρκή στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών στην κύηση ή στην υγεία του βρέφους ή του νεογνού.

Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις που αφορούν στη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύσεως, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.

Μελέτες αναπαραγωγής με σκοπό να ερευνηθούν την από του στόματος χρήση δεν έδειξαν σημεία που να υποδεικνύουν δυσπλασίες ή εμβρυϊκή τοξικότητα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δηλαδή σε όλα τα τρίμηνα) μετά από προσεκτική θεώρηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παρακεταμόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται για μακροχρόνιες περιόδους, σε υψηλές δόσεις ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα καθώς η ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί σε τέτοιες περιπτώσεις.

Κωδεΐνη

Η χρήση του Lonalgal αντενδείκνυται στην περίπτωση επικείμενου τοκετού ή κινδύνου πρόωρου τοκετού, καθώς η κωδεΐνη διέρχεται τον πλακούντα και μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας του νεογνού.

Αποτελέσματα από μια έρευνα ασθενών – μαρτύρων υποδεικνύει ότι μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δυσπλασιών του αναπνευστικού συστήματος στους απογόνους γυναικών που κατανάλωναν κωδεΐνη κατά τη διάρκεια των πρώτων τεσσάρων μηνών της εγκυμοσύνης. Αυτή η αύξηση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Στοιχεία για άλλες δυσπλασίες έχουν επίσης αναφερθεί σε επιδημιολογικές μελέτες με ναρκωτικά αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένης της κωδεΐνης.

Το Lonalgal πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Εξάρτηση από οπιοειδή μπορεί να αναπτυχθεί στο βρέφος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης κωδεΐνης. Εάν κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου χρησιμοποιηθεί το Lonalgal για παρατεταμένη περίοδο μπορεί να αναπτυχθεί νεογνικό στερητητικό σύνδρομο.

Θηλασμός

Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις»).

Η παρακεταμόλη, η κωδεΐνη και ο μεταβολίτης της η μορφίνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Σε συνήθεις θεραπευτικές δόσεις η κωδεΐνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μπορεί να εμφανιστούν σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα και είναι απίθανο να επιδράσουν δυσμενώς στο θηλάζον νεογνό. Ωστόσο, εάν η ασθενής έχει υπερ-ταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, υψηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη, μορφίνη, μπορεί να εμφανισθούν στο μητρικό γάλα και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα τοξικότητας από οπιοειδή στο νεογνό, τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Εάν η κωδεΐνη λαμβάνεται σε υψηλότερες δόσεις ή για παρατεταμένη περίοδο μια κλινικώς σημαντική ποσότητα μπορεί να διέλθει στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει επεισόδια άπνοιας στο νεογνό.

Εάν απαιτείται αγωγή με κωδεΐνη τότε ο θηλασμός θα πρέπει να σταματήσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Lonalgal σχετικά με την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες με τα μονομερή συστατικά δεν επέδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις στο δείκτη γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια»).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, υπνηλία, συγκοπή, ζάλη, καταστολή, μύση και διαταραχές οπτικοκινητικού συντονισμού και οπτικής οξύτητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lonalgal. Επομένως, πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανής. Εάν οι ασθενείς εμφανίζουν κόπωση, υπνηλία, συγκοπή, ζάλη, καταστολή, μύση και διαταραχές οπτικοκινητικού συντονισμού και οπτικής οξύτητας θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως οδήγηση ή χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στις παρακάτω συχνότητες:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

- Πολύ σπάνιες: Θρομβοπενία, λευκοπενία
- Μη γνωστής συχνότητας: Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία, ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής-γλυκόζης (G6PD).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

- Πολύ σπάνιες: Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ, αγγειοοιδήματος, μειωμένης αρτηριακής πίεσης, δύσπνοιας, ναυτίας και υπεριδρωσίας)

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

- Πολύ συχνές: Κόπωση, Κεφαλαλγία
- Συχνές: Νυσταγμός
- Όχι συχνές: Διαταραχή ύπνου

Ο οπτικοκινητικός συντονισμός και η οπτική οξύτητα μπορούν να επηρεαστούν δυσμενώς με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υψηλότερες δόσεις ή σε ιδιαίτερα ευαίσθητους ασθενείς. Καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας και ευφορία είναι επίσης πιθανά.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

- Όχι συχνές: Εμβοές
- Μη γνωστής συχνότητας: Ωτοτοξικότητα που οδηγεί σε νευροαισθητήριο κώφωση (βλ. παράγραφο 4.9 «Υπερδοσολογία»)

Καρδιακές διαταραχές:

- Συχνές: Μειωμένη αρτηριακή πίεση, λιποθυμία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

- Όχι συχνές: Δύσπνοια
- Πολύ σπάνιες: Βρογχόσπασμος (συνδρόμο άσθματος προκαλούμενο από αναλγητικά)
- Μη γνωστής συχνότητας: Πνευμονικό οίδημα (σε υψηλές δόσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές της λειτουργίας των πνευμόνων)

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

- Πολύ συχνές: Ναυτία, έμετος (αρχικά), δυσκοιλιότητα
- Όχι συχνές: Ξηροστομία
- Μη γνωστής συχνότητας: οξεία παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

- Σπάνιες: Αυξήσεις τρανσαμινασών
- Μη γνωστής συχνότητας: κυτταρολυτική ηπατίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

- Όχι συχνές: Κνησμός, ερύθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση
- Σπάνιες: Υπερευαισθησία
- Πολύ σπάνιες: Πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)) έχουν αναφερθεί για την παρακεταμόλη
- Μη γνωστής συχνότητας: Φαρμακευτικό εξάνθημα

Σημείωση:

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευέται να διακόπτει το Lonalgal και να επικοινωνεί με τον ιατρό αμέσως μόλις εμφανιστούν τα πρώτα σημεία αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Δεν υπάρχουν ευρήματα που να υποδεικνύουν ότι η έκταση και η φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνονται από το σταθερό συνδυασμό, όταν χρησιμοποιείται σωστά, σε σύγκριση με τις μεμονωμένες ουσίες.

Ως παράγωγο της μορφίνης, η φωσφορική κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα εάν λαμβάνεται για μακροχρόνιες περιόδους.

Η μακροχρόνια χρήση συνεπάγεται επίσης τον κίνδυνο εξάρτησης.

Στερητικά συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν με απότομη διακοπή μετά από μακροχρόνια χρήση. Σε υψηλότερες δόσεις, η κωδεΐνη έχει τις περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μορφίνης συμπεριλαμβανομένων καταστολής της αναπνευστικής λειτουργίας, τάσης λιποθυμίας, ζάλης, καταστολής, ναυτίας και εμέτου. Περαιτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας της κωδεΐνης συμπεριλαμβάνουν: μύση, ευφορία, δυσφορία, κατακράτηση ούρων.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, κνίδωση και σε σπάνιες περιπτώσεις εξάνθημα) έχουν επίσης παρατηρηθεί.

Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί βραδυκαρδία, ζάλη, ορθοστατική υπόταση, ψευδαισθήσεις, υποθερμία, σύγχυση, ερυθρότητα ή/και έξαψη του προσώπου, αίσθημα παλμών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Ηλικιωμένα άτομα, μικρά παιδιά, ασθενείς με ηπατική διαταραχή, με χρόνια κατανάλωση αλκοόλ ή με χρόνιο υποσιτισμό, καθώς και ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται φάρμακα που επάγουν ένζυμα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο δηλητηρίασης, συμπεριλαμβανομένης μοιραίας κατάληξης.

Νευροαισθητήριος κώφωση (σχετιζόμενη με τον κοχλία) μπορεί να εμφανιστεί όταν τα φαρμακευτικά προϊόντα συνδυασμού παρακεταμόλης και κωδεΐνης υφίστανται κατάχρηση, λαμβάνονται σε καταστάσεις χρόνιας υπερδοσολογίας ή σε θεραπευτικές δόσεις οι οποίες υπερβαίνουν σημαντικά τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα από υπερβολική δόση Lonalgal είναι όμοια με τα συμπτώματα από υπερβολική δόση των μεμονωμένων ουσιών λαμβανομένων χωριστά.

Παρακεταμόλη

Τα συμπτώματα εμφανίζονται, συνήθως, τις πρώτες 24 ώρες και περιλαμβάνουν ωχρότητα, ναυτία, έμετο, ανορεξία και κοιλιακό άλγος. Οι ασθενείς μπορεί τότε να εμφανίσουν μια προσωρινή υποκειμενική βελτίωση, αλλά παραμένει ένα ελαφρύ κοιλιακό άλγος ως ένδειξη ηπατικής βλάβης.

Μεμονωμένη λήψη παρακεταμόλης περίπου 6 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σε παιδιά μπορεί να προκαλέσει ηπατοκυτταρική νέκρωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη μη αντιστρεπτή νέκρωση και στη συνέχεια σε ηπατική ανεπάρκεια, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μεταβολική οξέωση, εγκεφαλοπάθεια και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η οποία μπορεί με τη σειρά της να εξελιχθεί σε κώμα και θάνατο. Παράλληλες αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες (AST, ALT), στη γαλακτική αφυδρογονάση και τη χολερυθρίνη και αύξηση στο χρόνο της προθρομβίνης, που συμβαίνει 12-48 ώρες μετά την λήψη, έχουν παρατηρηθεί. Τα κλινικά συμπτώματα από βλάβη του ήπατος είναι συνήθως εμφανή μετά από 2 ημέρες και φτάνουν στο μέγιστο μετά από 4-6 ημέρες.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και σε απουσία σημαντικής βλάβης του ήπατος. Άλλα μη ηπατικά συμβάματα όπως μυοκαρδιακές ανωμαλίες και παγκρεατίτιδα έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν μετά από υπερβολική δόση παρακεταμόλης.

Κωδεΐνη

Τα συμπτώματα από υπερδοσολογία με οπιούχα εξαιτίας της περιεχόμενης κωδεΐνης του Lonalgal αναμένεται να εμφανισθούν νωρίτερα από τα σημεία τοξικότητας της παρακεταμόλης.

Το χαρακτηριστικό της υπερδοσολογίας με κωδεΐνη είναι η καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μύση ενώ οι κόρες με πολύ έντονη μύση είναι παθολογικές. Επίσης, μπορεί να συνοδεύονται από νυσταγμό, εξελισσόμενο σε λήθαργο και κόμα, με έμετο, κεφαλαλγία, κατακράτηση ούρων και κοπράνων, μερικές φορές συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας και με μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν περιστασιακά, κυρίως σε παιδιά. Η εκδήλωση άπνοιας μπορεί να είναι μοιραία.

Θεραπεία

Όταν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης με παρακεταμόλη, ενδείκνυται ενδοφλέβια χορήγηση ουσιών που είναι δότες σουλφυδρυλομάδας, όπως η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, εντός των πρώτων 10 ωρών μετά τη λήψη. Παρόλο που η Ν-ακετυλοκυστεΐνη είναι πιο αποτελεσματική εάν ξεκινήσει μέσα σε αυτή την περίοδο, μπορεί ακόμα να προσφέρει σε κάποιο βαθμό προστασία εάν δοθεί έως 48 ώρες μετά τη λήψη· σε αυτήν την περίπτωση, λαμβάνεται για περισσότερο χρονικό διάστημα.

Η συγκέντρωση πλάσματος της παρακεταμόλης μπορεί να μειωθεί με αιμοδιύλωση. Συνιστάται προσδιορισμός της συγκέντρωσης πλάσματος της παρακεταμόλης.

Γενικά μέτρα (π.χ. ενεργός άνθρακας) θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη. Πρόσθετα μέτρα εξαρτώνται από τη σοβαρότητα, τη φύση και την πορεία των κλινικών συμπτωμάτων της δηλητηρίασης με παρακεταμόλη και πρέπει να ακολουθούν πρωτόκολλα εντατικής θεραπείας.

Σε περίπτωση καταστολής της αναπνευστικής λειτουργίας, διατηρήστε βατή την αναπνευστική οδό και ενισχύστε τον αερισμό εάν κρίνεται απαραίτητο, χορηγήστε οξυγόνο. Ενδεχομένως μπορεί να χορηγηθεί ναλοξόνη (ειδικός ανταγωνιστής των οπιούχων): 0,4-2 mg ενδοφλεβίως. Επαναλάβετε τη δόση κάθε 2-3 λεπτά εάν δεν υπάρχει απόκριση, έως μια συνολική δόση των 10-20 mg.

Προσοχή: Η διάρκεια της δράσης της ναλοξόνης (2-3 ώρες) είναι μικρότερη από αυτή πολλών οπιοειδών.

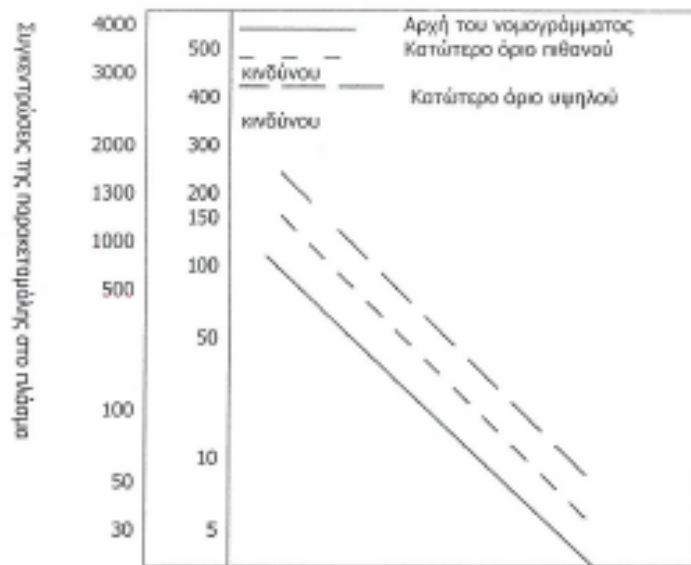
Ως αντίδοτα χορηγούνται ουσίες, που εμπλουτίζουν τα ηπατοκύτταρα με γλουταθειόνη, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη.

Η αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται ταχέως και ο ασθενής να νοσηλεύεται και αν ακόμη δεν υπάρχουν συμπτώματα. Εκτελείται πλύση στομάχου, ή εφόσον ο ασθενής διατηρεί τις αισθήσεις του, προκαλείται έμετος και χορηγείται ενεργοποιημένος ζωικός άνθρακας.

Αντιμετωπίζονται τα συμπτώματα.

Η εφάπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 mg/ml, 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/ml σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικής βλάβης σε σχέση με τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα προκύπτει από το νομόγραμμα των RUMACK MATTHEW. Το νομόγραμμα ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη.



Κατά RUMACK MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα **ισχύει μόνο για εφάπαξ λήψη παρακεταμόλης**. Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από τη συνεχή γραμμή.

Αλκοολικοί ή ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα κινδυνεύουν να αναπτύξουν ηπατοκυτταρική βλάβη με χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Όλοι όσοι έχουν λάβει υπερβολική δόση παρακεταμόλης πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης μετά την πλύση του στομάχου και τη χορήγηση του ενεργοποιημένου άνθρακα. Η αποτελεσματικότητα της είναι τόσο μεγαλύτερη όσο ταχύτερα χορηγείται, δυνατόν όμως να χορηγηθεί και 15 ώρες μετά τη λήψη της παρακεταμόλης. Αρχικά χορηγούνται από το στόμα 140 mg/kg Β.Σ. και στη συνέχεια 70 mg/kg κάθε 4 ώρες 17 φορές συνολικά. Εάν μετά την έναρξη της χορήγησης ακετυλοκυστεΐνης ληφθούν τα αποτελέσματα της συγκέντρωσης της παρακεταμόλης στο πλάσμα και είναι εντός των ασφαλών ορίων η χορήγησή της μπορεί να διακοπεί.

Εναλλακτικά χορηγούνται αρχικά 150 mg/kg Β.Σ. ακετυλοκυστεΐνης (φαρμ. προϊόν PARVONE) σε διάλυμα 20% με 200 κ.εκ. ορού γλυκόζης 5% ενδοφλέβια έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ.εκ. γλυκόζης για τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1L γλυκόζης για τις επόμενες 16 ώρες.

Ως αντίδοτο της κωδεΐνης χορηγείται η ναλοξόνη (φαρμ. προϊόν NARCAN). Αρχικά χορηγούνται ενδοφλεβίως 0,4 mg έως 2 mg και επαναλαμβάνονται κάθε 5 λεπτά ανάλογα με την ανταπόκριση. Η συνολική δόση να μην υπερβαίνει τα 10 mg. Εάν πρόκειται για εξαρτημένο από τα οπιοειδή άτομο, οι δόσεις μειώνονται στα 0,1 mg έως 0,2 mg. Στα παιδιά η δόση της ναλοξόνης είναι αρχικώς 10 μg/kg Β.Σ. και αν χρειαστεί, στη συνέχεια υψηλότερη δόση 100 μg/kg Β.Σ.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Κωδεΐνη και παρακεταμόλη
ATC κωδικός: N02AJ06

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Αναστέλλει ισχυρά τη σύνθεση των προσταγλανδινών στο ΚΝΣ,

αλλά αναστέλλει μόνο ασθενώς τη σύνθεση των προσταγλανδινών στους περιφερικούς ιστούς. Επίσης, αναστέλλει τη δράση των ενδογενών πυρετογόνων στο κέντρο ρύθμισης της θερμοκρασίας στον υποθάλαμο.

Κωδεΐνη

Η κωδεΐνη είναι ένα ασθενές αναλγητικό με κεντρική δράση. Η κωδεΐνη ασκεί τη δράση της μέσω των μ-οπιοειδών υποδοχέων, παρ' όλο που η κωδεΐνη έχει χαμηλή συγγένεια για αυτούς τους υποδοχείς, και η αναλγητική της δράση οφείλεται στη μετατροπή της σε μορφίνη. Η κωδεΐνη, ειδικά σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη, έχει δείχθει ότι είναι αποτελεσματική στον οξύ αλγαισθητικό πόνο.

Συνδυασμός

Το Lonalgal είναι ένα δραστικό αναλγητικό. Αποτελείται από συμπληρωματικές δραστικές ουσίες με διαφορετικές ιδιότητες, όλες με ένδειξη την εξάλειψη του πόνου.

Ο συνδυασμός παρακεταμόλης και κωδεΐνης έχει συγκριθεί με ποικίλα αναλγητικά και εικονικό φάρμακο σε κλινικές μελέτες. Ο σταθερός συνδυασμός ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από το εικονικό φάρμακο σε όλες τις περιπτώσεις. Μερικές μελέτες έχουν δώσει στοιχεία που δηλώνουν ότι η αναλγητική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένων αυτών όπου η δοσολογία των μεμονωμένων δραστικών ουσιών αυξάνεται, είναι ανώτερη αυτής των μεμονωμένων δραστικών ουσιών, υπό την προϋπόθεση των αποδεκτών κινδύνων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Παρακεταμόλη

Απορρόφηση και Κατανομή

Η παρακεταμόλη απορροφάται ταχέως και σχεδόν εξ' ολοκλήρου από το λεπτό έντερο με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 0,3 έως 2 ωρών μετά την από του στόματος λήψη. Μετά από χορήγηση από το ορθό η απορρόφηση της παρακεταμόλης είναι μικρότερη και βραδύτερη από ότι με την από του στόματος λήψη με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 30-40% και μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 1,3-3,5 ώρες. Το φάρμακο κατανέμεται γρήγορα και ομοιόμορφα στους ιστούς και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα ποικίλλει μεταξύ 65% και 89% υποδηλώνοντας φαινόμενο πρώτης διόδου 20-40%. Η νηστεία επιταχύνει την απορρόφηση αλλά δεν έχει καμιά επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι μικρή (περίπου 5% έως 20%) σε θεραπευτικές δόσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ κυρίως σε αδρανή συζευγμένα γλυκουρονίδια (περίπου 60%) και θειικούς εστέρες (περίπου 35%). Σε υπερθεραπευτικές δόσεις η μεταβολική αυτή οδός κορέννυται ταχέως. Ένα μικρό ποσοστό μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (κυρίως CYP2E1), οδηγώντας στο σχηματισμό ενός τοξικού μεταβολίτη, της N-ακετυλο-π-βενζοκινονοϊμίνης (NAPQ1), ο οποίος φυσιολογικά αποτοξινώνεται ταχέως από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται ως μερκαπτοπουρίνη και συζευγμένη κυστεΐνη. Κατόπιν μαζικής υπερδοσολογίας, παρόλα αυτά, τα επίπεδα της NAPQ1 αυξάνονται.

Αποβολή

Τα προϊόντα σύζευξης με γλυκουρονίδια και θειικά αποβάλλονται πλήρως μέσω των ούρων μέσα σε 24 ώρες. Λιγότερο από 5% της δόσης αποβάλλεται ως αμετάβλητη ουσία που δεν υποβάλλεται σε μεταβολισμό. Η συνολική κάθαρση είναι 350 ml/min.

Η ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι 1,5 έως 3 ώρες, σε θεραπευτικές δόσεις. Σε παιδιά η ημιπερίοδος ζωής είναι παρατεταμένη και η θειική σύζευξη είναι η κύρια μεταβολική οδός. Η ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα της παρακεταμόλης είναι επίσης παρατεταμένη σε χρόνια ηπατική νόσο και σε ασθενείς με σοβαρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία.

Κωδεΐνη

Απορρόφηση και Κατανομή

Μετά από πρόσληψη από το στόμα η κωδεΐνη απορροφάται ικανοποιητικά και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται σε 40-70%. Τα επίπεδα του πλάσματος φτάνουν το μέγιστο τους μέσα σε μία ώρα. Περίπου 25 με 30% της κωδεΐνης που χορηγείται δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η κωδεΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ κυρίως από το CYP2D6 σε μορφίνη και από το CYP3A4 στους αδρανείς μεταβολίτες νορκωδεΐνη και νορμορφίνη.

Αποβολή

Η αποβολή της κωδεΐνης και των μεταβολιτών της λαμβάνει χώρα σχεδόν εξ'ολοκλήρου μέσω των νεφρών (85-90%), κυρίως ως προϊόντα σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ και θεωρείται ότι ολοκληρώνεται μετά από 48 ώρες. Τα ποσοστά (ελεύθερης και συζευγμένης) της δόσης που βρίσκονται στα ούρα είναι περίπου 10% της μορφίνης, 10% της νορκωδεΐνης, 50-70% της κωδεΐνης και λιγότερο από 5% της νορμορφίνης. Η ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι 2-4 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν μελέτες τοξικότητας με το σταθερό συνδυασμό του Lonalgal (παρακεταμόλη και φωσφορική κωδεΐνη ημιένυδρη). Καθώς τα επιμέρους συστατικά έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς φαρμακολογικής δραστηριότητας και διαφορετικές μεταβολικές οδούς δεν αναμένεται συνεργική τοξικότητα του συνδυασμού.

Παρακεταμόλη

Η οξεία τοξικότητα της παρακεταμόλης από το στόμα σε τρωκτικά και μη τρωκτικά κυμαίνονταν από 760 mg/kg έως 3700 mg/kg. Στον άνθρωπο, παρατηρήθηκε οξεία τοξικότητα για παρακεταμόλη. Η θανατηφόρος δόση για την παρακεταμόλη είναι περίπου 10 g (ηπατοτοξικότητα).

Τα πειραματόζωα και οι ασθενείς με σοβαρή δηλητηρίαση εμφανίζουν ηπατική βλάβη (κεντρολοβιώδης νέκρωση) και λιγότερο συχνά, νεφρική ανεπάρκεια (νέκρωση των εγγύς σωληναρίων). Η έκταση της ηπατικής νέκρωσης αυξάνει με τη δόση και σχετίζεται στενά με την αύξηση των συγκεντρώσεων των τρανσαμινασών στον ορό.

Η κύρια μεταβολική οδός της παρακεταμόλης είναι ο σχηματισμός του γλυκουρονιδίου (αργή, υψηλή ικανότητα δέσμευσης) και η σύζευξη με θειικό οξύ (ταχεία, χαμηλή ικανότητα δέσμευσης). Μια δευτερεύουσα οδός περιλαμβάνει το σχηματισμό του ισχυρώς ενεργού μεταβολίτη NAPQ1 (N-ακετυλο-π-βενζοκινονοϊμίνη) ο οποίος συνήθως δεσμεύεται και αδρανοποιείται από εκλεκτική σύζευξη με ηπατική γλουταθειόνη (GSH).

Μετά από μια ηπατοτοξική δόση, η γλουταθειόνη μειώνεται και ο τοξικός μεταβολίτης συνδέεται ισοσθενώς σε ζωτικές πρωτεΐνες και ένζυμα προκαλώντας κυτταρική βλάβη και νέκρωση. Αποτελεσματική θεραπεία της τοξικότητας της παρακεταμόλης περιλαμβάνει τη χορήγηση εναλλακτικών δοτών σουλφιδρυλομάδας, π.χ. πρόδρομων ουσιών της γλουταθειόνης.

Εκτός από την οξεία τοξικότητα, η χρόνια υπερδοσολογία με παρακεταμόλη και επίσης η χρήση υποτοξικών δόσεων παρακεταμόλης για αρκετές εβδομάδες έχει συσχετισθεί με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα. Παρόλο που η ηπατοτοξικότητα είναι το πιο συχνό αποτέλεσμα της δηλητηρίασης με ακεταμινοφαίνη σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο, χρόνια νεφρική νόσος συμπεριλαμβανομένης νέκρωσης των εγγύς σωληναρίων και διάμεσης νεφρίτιδας έχουν επίσης παρατηρηθεί.

Υπήρχαν ετερογενή αποτελέσματα των μελετών γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης που διεξήχθησαν σε μύες και επίμυες. Με βάση τα δεδομένα από τις βιοαναλύσεις NTP σε μύες και επίμυες, ο Διεθνής Οργανισμός για την έρευνα του καρκίνου (IARC) κατέταξε την παρακεταμόλη ως μη-γονοτοξική και μη-καρκινογόνο.

Η παρακεταμόλη διαπερνά τον πλακούντα. Η παρακεταμόλη έχει αναφερθεί ως μη τερατογόνος σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες αναφορές ότι η παρακεταμόλη προκαλεί μείωση της γονιμότητας και περι/μεταγενετική ανάπτυξη σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυρότων αποδεκτών προτύπων.

Κωδεΐνη

Η οξεία LD50 της φωσφορικής κωδεΐνης σε διαφορετικά είδη κυμαίνεται από 100 mg/kg έως 427 mg/kg. Στον άνθρωπο, έχει παρατηρηθεί οξεία τοξικότητα για κωδεΐνη. Η θανατηφόρος δόση για την κωδεΐνη είναι μεταξύ 500 mg και 1 g.

Ένας αριθμός μελετών γονοτοξικότητας έχουν γίνει, από τις οποίες όλες υποδηλώνουν ότι η κωδεΐνη δεν είχε κλαστογόνο δραστηριότητα. Σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η κωδεΐνη δεν είναι καρκινογόνος σε μύες και επίμυες.

Το ενδεχόμενο τερατογένεσης της κωδεΐνης ορατό σε κάποιες μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποστηρίζεται από άλλες. Μελέτες πάνω στο ενδεχόμενο τοξικότητας στην ανάπτυξη από την κωδεΐνη έχουν γίνει σε κρικητούς και επίμυες. Τα NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα (κρικητοί) και 75 mg/kg/ημέρα (επίμυες), που αντιστοιχεί στο εντεκαπλάσιο της μέγιστης ανθρώπινης ημερήσιας θεραπευτικής δόσης από το στόμα. Παρατηρήθηκε μείωση στα μέσα εμβρυϊκά βάρη, χωρίς όμως την παρουσία δυσπλασιών. Παρόμοια συμπεράσματα προήλθαν από τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης σε κόνικλους και επίμυες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, άμυλο αραβοσίτου (ξηρό), αιθυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος καρμελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$

Να φυλάσσεται σε ασφαλές μέρος μακριά από παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί των 10 δισκίων σε blister.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lavipharm A.E.
οδός Αγίας Μαρίνας, 190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ.: 210 66 91 000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

36884/29.07.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

13.09.1988

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21/12/2023