

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Co-Codamol 30 mg/500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg kodeīna fosfāta hemihidrāta (*Codeini phosphas hemihydricus*) un 500 mg paracetamola (*Paracetamolum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur mazāk par 23 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Co-Codamol apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas, 8,5 x 17 mm lielas, abpusēji izliektas tabletes, kas viena pusē marķētas ar „5 3” un dalījuma līniju.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vidēji stipru līdz stipru sāpju atvieglošana pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

Kodeīns paredzēts pacientiem no 12 gadu vecuma akūtu, vidēji stipru sāpju ārstēšanai, ko nevarētu mazināt ar citiem pretsāpju līdzekļiem, piemēram, paracetamolu vai ibuprofēnu (lietotiem atsevišķi).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt 3 dienas, un, ja sāpes netiek efektīvi atvieglotas, pacientam/aprūpētājam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Pieaugušie un pusaudži no 18 gadu vecuma: viena vai divas tabletes, ne biežāk kā ik pēc 4 stundām, līdz pat maksimāli 8 tabletēm 24 stundu laikā.

Maksimālā dienas deva:

- maksimālā paracetamola dienas deva nedrīkst pārsniegt 4000 mg;
- maksimālā reizes deva ir 1000 mg (2 tabletes).

Gados vecāki pacienti: kā pieaugušiem, tomēr samazināta deva var būt nepieciešama. Skatīt brīdinājumus.

Nieru mazspēja

Nieru mazspējas gadījumā deva ir jāsamazina:

Glomerulārās filtrācijas ātrums	Deva
10 – 50 ml/min.	Viena Co-Codamol 30 mg/500 mg apvalkotā tablete ik pēc 6 stundām
< 10 ml/min.	Viena Co-Codamol 30 mg/500 mg apvalkotā tablete ik pēc 8 stundām

Aknu mazspēja

Aknu mazspējas gadījumā paracetamols jālieto piesardzīgi.

Hronisks alkoholisms

Regulāra alkohola lietošana var samazināt paracetamola toksicitātes sliekšni. Šiem pacientiem minimālam starplaikam starp devu lietošanas reizēm ir jābūt 8 stundām. Dienas laikā nedrīkst lietot vairāk kā 2 g paracetamola.

Pediatriskā populācija

Pusaudži no 16 gadu vecuma ar ķermeņa masu lielāku par 50 kg:

Viena vai divas tabletes, ne biežāk kā ik pēc 6 stundām, līdz pat maksimāli 8 tabletēm 24 stundu laikā.

Bērni vecumā no 12 līdz 15 gadiem:

Viena tablete, ne biežāk kā ik pēc 6 stundām, līdz pat maksimāli 4 tabletēm 24 stundu laikā.

Bērni līdz 12 gadu vecumam:

Kodeīnu nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam opioīdu toksicitātes riska dēļ, ko izraisa mainīgais un neparedzamais kodeīna metabolisms līdz morfīnam (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Co-Codamol apvalkotās tabletes ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, vai jebkuru no 6.1.apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Visiem pediatriskiem pacientiem (0 – 18 gadus veciem), kuriem tiek veikta tonsilektomija un/vai adenoīdektomija obstruktīva miega apnojas sindroma dēļ, jo ir palielināts smagu un dzīvību apdraudošu blakusparādību risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pacientiem ar zināmu ļoti strauju CYP2D6 mediētu metabolismu.

Stāvokļi, kad kontrindicēta morfīna un opioīdu lietošana:

- akūta astma;
- elpošanas nomākums;
- akūts alkoholisms;
- aknu mazspēja;
- galvas traumas;
- paaugstināts intrakraniālais spiediens;
- pēc žultsceļu operācijas;
- vienlaicīgi vai 14 dienu laikā pēc monoaminooksidāzes inhibitoru lietošanas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Risks, vienlaicīgi lietojot sedatīvās zāles, piemēram, benzodiazepīnus vai tiem līdzīgas zāles: vienlaicīga Co-Codamol un sedatīvo zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai tiem līdzīgu zāļu lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ vienlaicīgi parakstīt sedatīvās zāles vajadzētu tikai tādiem pacientiem, kuriem nav iespējama alternatīva ārstēšana. Ja tiek pieņemts lēmums parakstīt Co-Codamol vienlaicīgi ar sedatīvām zālēm, jālieto mazākā efektīvā deva, un

ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai viņiem nerodas elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Tāpēc ir ļoti ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus, lai viņi zinātu par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (High Anion Gap Metabolic Acidosis - HAGMA) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutatona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Lietojot lielākas devas nekā ieteikts, pastāv nopietns aknu bojājumu risks. Cik ātri vien iespējams jāuzsāk ārstēšana ar antidotu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Ilgstošas lietošanas gadījumā iespējama tolerances, kā arī fiziskas un psihiskas atkarības attīstība.

Ilgstošas pretsāpju līdzekļu lietošanas gadījumā (ilgāk par 3 mēnešiem), lietojot tos katru otro dienu vai biežāk, iespējamās galvassāpes vai to pastiprināšanās. Galvassāpes, kuras ir izraisījuši pārdozēšana ar pretsāpju līdzekļiem (ZPIG – zāļu pārdozēšanas izraisītas galvassāpes) nedrīkst ārstēt, palielinot šo zāļu devu. Šajā gadījumā jāpārtrauc pretsāpju līdzekļa lietošana un pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Pēkšņa ilgstošas, lielu devu vai nepareizas pretsāpju līdzekļu lietošanas pārtraukšana var izraisīt galvassāpes, savārgumu, muskuļu sāpes, nervozitāti un autonomās nervu sistēmas simptomus. Šie zāļu lietošanas atcelšanas simptomi izzūd dažu dienu laikā. Līdz simptomu izzušanai jāizvairās no turpmākas pretsāpju līdzekļu lietošanas un to lietošanu nedrīkst atsākt, nekonsultējoties ar ārstu.

Paracetamola/kodeīna kombinācija piesardzīgi jālieto:

- pacientiem ar atkarību no opioīdiem;
- pacientiem ar hipotireozi;
- pacientiem ar priekšdziedzera hipertrofiju;
- pacientiem ar virsnieru dziedzera mazspēju;
- pacientiem ar smagu aknu hemolītisko anēmiju.

Paracetamola/kodeīna kombinācija īpaši piesardzīgi un mazākās devās jālieto:

- pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem;
- pacientiem ar aknu darbības traucējumiem;
- pacientiem, kuri uzņem nepietiekamu uztura daudzumu, vai dehidratētiem pacientiem.

CYP2D6 metabolisms

Aknu enzīms CYP2D6 metabolizē kodeīnu par morfīnu – tā aktīvo metabolītu. Ja pacientam ir samazināts šī enzīma daudzums vai tā nav vispār, pietiekama atsāpināšana netiks sasniegta. Aprēķini liecina, ka līdz pat 7% baltās rases pārstāvju var būt šāds deficīts. Tomēr, ja pacientam ir ātrs vai ļoti ātrs metabolisms, ir palielināts ar opioīdu toksicitāti saistītu blakusparādību risks, pat parasti nozīmētajās devās. Šo pacientu organismā kodeīns strauji pārveidojas par morfīnu, paaugstinot morfīna līmeni serumā vairāk nekā paredzēts.

Parastie opioīdu toksicitātes simptomi ir apjukums, miegainība, sekla elpošana, šauras acu zīlītes, slikta dūša, vemšana, aizcietējums un apetītes zudums. Smagos gadījumos iespējami arī asinsrites un elpošanas nomākuma simptomi, kas var būt dzīvībai bīstami un ļoti retos gadījumos letāli. Aprēķinātā ļoti straujo metabolizētāju sastopamība dažādās populācijās apkopota zemāk:

Populācija	Sastopamība %
Āfrikāņi/etiopieši	29%
Afroamerikāņi	3,4% līdz 6,5%
Aziāti	1,2% līdz 2%
Baltās rases pārstāvji	3,6% līdz 6,5%

Grieķi	6,0%
Ungāri	1,9%
Ziemeļeiropieši	1% līdz 2%

Lietošana bērniem pēc operācijas

Publicētajā literatūrā bijuši ziņojumi, ka kodeīns, lietots bērniem pēc tonsilektomijas un/vai adenoīdektomijas operācijas obstruktīvas miega apnojas dēļ, izraisījis retus, bet dzīvībai bīstamus traucējumus, arī nāvi (skatīt arī 4.3. apakšpunktu). Visi bērni saņēma kodeīna devas, kas bija apstiprināto devu robežās, tomēr bija pierādījumi, ka šiem bērniem bija ļoti ātrs vai plašs metabolisms attiecībā uz spēju metabolizēt kodeīnu par morfīnu.

Bērni ar pavājinātu elpošanas funkciju

Kodeīnu nav ieteicams lietot bērniem, kuriem varētu būt pavājināta elpošanas funkcija, piemēram, neiromuskulāri traucējumi, smagas sirds vai elpošanas slimības, augšējo elpceļu vai plaušu infekcijas, vairākas traumas vai lielas ķirurģiskas manipulācijas laikā. Šie faktori var pastiprināt morfīna toksicitātes simptomus.

Piesardzība jāievēro lietojot šīs zāles pacientiem, kuru stāvokli var paasināt opioīdi, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem, kuri var būt jutīgi pret centrālajiem vai kuņģa – zarnu trakta efektiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto CNS nomācošas zāles, pacientiem ar priekšdziedzera hipertrofiju un pacientiem ar iekaisīgiem vai obstruktīviem zarnu darbības traucējumiem. Piesardzība jāievēro arī plānojot ilgstošu ārstēšanu.

Pacientiem jāiesaka nepārsniegt ieteicamo dienas devu un nelietot vienlaicīgi citas paracetamolu saturošas zāles.

Ārstējošajam ārstam regulāri jāpārvērtē turpmākās ārstēšanas riska/ieguvuma attiecība.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā apvalkotajā tabletē – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sedatīvās zāles, piemēram, benzodiazepīni vai tiem līdzīgas zāles

Papildu CNS nomācošās iedarbības dēļ, vienlaicīga opioīdu un nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai tiem līdzīgu zāļu, lietošana palielina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devai un lietošanas ilgumam jābūt ierobežotam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāizvairās no sekojošu kombināciju vienlaicīgas lietošanas ar Co-Codamol: hinidīns.

Lietojot sekojošas kombinācijas vienlaicīgi ar Co-Codamol, var būt nepieciešama devas pielāgošana: neiroleptiskie līdzekļi, antidepresanti, varfarīns, enzīmus inducējošas zāles, piemēram, daži pretepilepsijas līdzekļi (fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns), rifampicīns, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), probenecīds, metoklopramīds, holestiramīns un hloramfenikols.

Jāizvairās no vienlaicīgas alkohola lietošanas.

Kodeīns

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Kodeīna aktivitāte visdrīzāk rodas O-demetilējot kodeīnu par morfīnu ar enzīma CYP2D6 starpniecību. Šo bioaktivāciju nomāc noteiktas zāles, piemēram, hinidīns, terbinafīns, daži antidepresanti un neiroleptiskie līdzekļi, utt. Tādējādi šīs zāles darbojas pretēji kodeīna iedarbībai. Šī mijiedarbība ir dokumentēta pētījumos ar veselīgiem pētījumu indivīdiem un/vai pētījumos ar pacientiem. Tiešie pētījumi veikti ar hinidīnu, kas ir izteikti spēcīgs CYP2D6 inhibītors, tāpēc no šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās.

Neiroleptiskajiem līdzekļiem un antidepresantiem arī piemīt nomācoša ietekme uz CYP2D6, kas nozīmē, ka, lietojot šīs kombinācijas, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Enzīmus inducējošas zāles, piemēram, rifampicīns, barbiturāti, vairāki pretepilepsijas līdzekļi, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) utt., var samazināt morfīna koncentrāciju plazmā (skatīt arī zemāk informāciju par mijiedarbību ar paracetamolu).

Paracetamols

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Regulāras paracetamola lietošanas gadījumā var pastiprināties varfarīna un citu kumarīnu antikoagulējošā iedarbība, kā rezultātā iespējams palielināts asiņošanas risks. Šī iedarbība iespējama, pat lietojot 2000 mg lielas paracetamola dienas devas 3 dienas. Atsevišķu devu lietošanai nav būtiskas nozīmes uz noslieci uz asiņošanu. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā un pēc kombinētas terapijas beigām rūpīgi jānovēro INR rādītāji.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojo zāles, kas var inducēt aknu enzīmus, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), var pastiprināt paracetamola hepatotoksicitāti, jo šajā gadījumā palielinās un ātrāk veidojas toksiski metabolīti. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi enzīmus nomācošas zāles, jāievēro piesardzība.

Probenecīds, nomācot tā konjugātu saistīšanos ar glikuronskābi, gandrīz uz pusi samazina paracetamola klīrensu. Tas visdrīzāk nozīmē, ka vienlaicīgas paracetamola lietošanas gadījumā paracetamola devu var samazinātu uz pusi.

Lietojo vienlaicīgi zāles, kas paātrina kuņģa iztukšošanu, piemēram, metoklopramīdu vai domperidonu, paātrinās paracetamola uzsūkšanās un iedarbības sākums.

Holestiramīns samazina paracetamola uzsūkšanos. Gadījumā, ja jāsasniedz maksimālā pretsāpju līdzekļu iedarbība, holestiramīnu nedrīkst lietot vienas stundas laikā.

Paracetamols var ietekmēt hloramfenikola farmakokinētiku. Tāpēc vienlaicīgas terapijas gadījumā ar injicējamu hloramfenikolu ieteicams kontrolēt hloramfenikola koncentrāciju plazmā.

Jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Kodeīns

Co-Codamol piesardzīgi jālieto grūtniecības laikā, jo kodeīna metabolīti šķērso placentu. Jaundzimušajiem, saistībā ar kodeīna lietošanu dzemdību laikā, ziņots par elpošanas nomākumu.

Bērniem, kuru mātes regulāri ir lietojušas paracetamolu/kodeīnu grūtniecības laikā, ziņots par zāļu lietošanas atcelšanas simptomiem.

Paracetamols

Liels daudzums pieejamās informācijas par grūtniecēm, neliecina ne par patoloģijām, ne arī par toksicitāti auglim/jaundzimušajam. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi. Klīniskas nepieciešamības gadījumā paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, tomēr tas jālieto mazākajā efektīvajā devā pēc iespējas īsāku laiku un pēc iespējas retāk.

Barošana ar krūti

Kodeīns

Kodeīnu nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot parastajās, terapeitiskajās devās, kodeīns un tā aktīvais metabolīts var ļoti mazā devā izdalīties mātes pienā, kas nevarētu nelabvēlīgi ietekmēt ar krūti barotu zīdaiņi. Tomēr, ja pacients ir ļoti strauja CYP2D6 metabolizētāja, mātes pienā var būt augstāks aktīvā metabolīta – morfīna – līmenis, kas ļoti retos gadījumos zīdaiņim var izraisīt opioīdu toksicitātes simptomus, kas var būt letāli.

Paracetamols

Lai arī klīniski nenozīmīgā daudzumā, paracetamols izdalās mātes pienā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, ja viņiem novērojams reibonis vai sedācija.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kodeīns var izraisīt opioīdiem tipiskas reakcijas, tajā skaitā aizcietējumu, sliktu dūšu, vemšanu, reiboni, apdullumu, apjukumu, miegainību un urīna aizturi. Sastopamības biežums un smaguma pakāpe ir atkarīga no devas, terapijas ilguma un katra pacienta individuālās jutības. Iespējama tolerances un atkarības attīstīšanās, it īpaši lietojot lielas kodeīna devas ilgstoši.

- Zināms, ka regulāra un ilgstoša kodeīna lietošana izraisa atkarības un tolerances attīstību. Pārtraucot ārstēšanos, var rasties nemiera un uzbudinājuma simptomi.
- Ilgstoša pretsāpju līdzekļu lietošana galvassāpju gadījumā var pasliktināt to stāvokli.

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Reti	Trombocitopēnija, hemolītiskā anēmija, agranulocitoze, leikopēnija
Ļoti reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi Reti	Alerģiskas reakcijas
Psihiskie traucējumi Reti	Miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi Bieži	Miegainība, galvassāpes
Retāk	Reibonis
Acu bojājumi Retāk	Redzes traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Reti	Izsvīdums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži	Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Bieži	Slikta dūša, aizcietējums, vemšana

Retāk	Sausums mutē
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Reti	Hepatotoksicitāte, aknu bojājums, kas var izraisīt aknu mazspēju
Ļoti reti	Akūts pankreatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi Reti	Izsitumi, nātrene, eritēma
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Ļoti reti	Nieru bojājums (var rasties ilgstošas terapijas gadījumā)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Bieži	Nogurums

Ļoti retos gadījumos ziņots par nopietnām ādas reakcijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Kodeīns

Kodeīna pārdozēšanas reakcijas pastiprina vienlaicīga alkohola vai psihotropo zāļu lietošana.

Simptomi

Var rasties centrālās nervu sistēmas nomākums, tajā skaitā elpošanas nomākums, bet maz ticams, ka šīs reakcijas būs smagas, ja vien vienlaikus nebūs lietoti citi sedatīvi līdzekļi, tajā skaitā alkohols, vai arī pārdozēšana nebūs saistīta ar ļoti lielu devu lietošanu. Iespējamās kniepadatas lieluma acu zīlītes; bieži novērota slikta dūša un vemšana. Iespējama hipotensija un tahikardija, bet to iespējamība ir mazticama.

Terapija

Terapijai jāietver vispārīgos simptomātiskos un atbalstošos pasākumus, tajā skaitā elpceļu caurlaidības nodrošināšana un dzīvībai svarīgo funkciju novērošana, līdz stāvoklis stabilizējas. Jāapsver aktivētās ogles lietošana, ja vienas stundas laikā pieaugušais ir lietojis vairāk kā 350 mg vai arī bērns ir lietojis vairāk kā 5 mg/kg.

Komas un elpošanas nomākuma gadījumā jāievada naloksons. Naloksons ir konkurējošs antagonists, un tam ir īss eliminācijas pusperiods, tāpēc pacientiem nopietnas pārdozēšanas gadījumā var būt nepieciešamas lielas un atkārtotas devas. Pacients jānovēro 4 stundas pēc pārdozēšanas, vai arī 8 stundas, ja ir lietotas ilgstošas iedarbības zāļu formas.

Paracetamols

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, jo pastāv neatgriezenisks aknu bojājuma risks.

Simptomi

Paracetamola pārdozēšanas simptomi pirmo 24 stundu laikā ir bālums, slikta dūša, vemšana, anoreksija un sāpes vēderā. Aknu bojājumu pazīmes parādās 12 līdz 48 stundu laikā pēc lietošanas un izpaužas kā pagarināts protrombīna laiks, kas ir ticams indikators, ka ir pasliktinājusies aknu darbība. Iespējamās glikozes metabolisma patoloģijas un metaboliskā acidoze. Smagas pārdozēšanas gadījumā

aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, asiņošanai, hipoglikēmijai, cerebrālai tūskai, komai un nāvei. Pat neesot smagam aknu bojājumam, var rasties akūta nieru mazspēja ar akūtu tubulāro nekrozi, kas izpaužas kā stipras sāpes jostasvietā, hematūrija un proteīnūrija.

Ziņots par sirds aritmijām un pankreatītu.

Aknu bojājumi pieaugušajiem var rasties, ja ir lietoti 10 g vai vairāk paracetamola. Akūta vai ilgstoša paracetamola lietošana devās, kas lielākas par ieteiktajām, var izraisīt aknu bojājumu, it īpaši riska grupas pacientiem.

Riska faktori

- a) Ilgstoša karbamazepīna, fenobarbitona, fenitoīna, primidona, rifampicīna, divšķautņu asinszāles vai citu zāļu, kas inducē aknu enzīmus, lietošana.
vai
- b) Regulāra etilspirta lietošana devās, kas lielākas par ieteiktajām.
vai
- c) Glutaciona deficīta gadījumā, piemēram, ēšanas traucējumu, cistiskās fibrozes, HIV infekcija, badošanās, kaheksija.

Tiek uzskatīts, ka pārmērīgs toksisko metabolītu daudzums (parasti to adekvāti detoksificē glutations, ja lietotas standarta paracetamola devas), neatgriezeniski saistās ar aknu audiem.

Terapija

Paracetamola pārdozēšanas gadījumā ļoti būtiska ir tūlītēja aprūpe. Neskatoties uz to, ka nav novērojami agrīnie simptomi, pacienti nekavējoties jānosūta uz slimnīcu tūlītējai apskatei. Simptomi var aprobežoties ar sliktu dūšu un vemšanu un var neatspoguļot pārdozēšanas smaguma pakāpi vai arī risku bojātajam orgānam.

Ārstēšanu ar aktivēto ogli jāapsver, ja pārdozēšanas notikusi vienu stundu iepriekš. Paracetamola koncentrācija plazmā jānosaka pēc 4 stundām vai vēlāk pēc lietošanas (agrāk noteiktas koncentrācijas nav uzskatāmas par ticamām).

Ja pacients iepriekšējo 4 stundu laikā ir lietojis iekšķīgi apmēram 7,5 g vai vairāk paracetamola, jāveic kuņģa skalošana. Paracetamola koncentrācija plazmā jānosaka pēc 4 stundām vai vēlāk pēc lietošanas (agrāk noteiktas koncentrācijas nav uzskatāmas par ticamām).

Ārstēšanu ar N-acetilcisteīnu var piemērot līdz pat 24 stundu laikā pēc paracetamola iekšķīgas lietošanas, tomēr maksimālā aizsargājošā iedarbība tiek panākta, lietojot 8 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas.

Nepieciešamības gadījumā pacientam var intravenozi ievadīt N-acetilcisteīnu atbilstoši apstiprinātajai dozēšanas shēmai. Attālos rajonos, ārpus slimnīcas, piemērota alternatīva var būt metionīna iekšķīga lietošana, ja pacientam nav vemšanas. Jābūt pieejamiem vispārīgiem atbalstošiem pasākumiem.

Pacientu, kuri nonākuši slimnīcā ar nopietniem aknu darbības traucējumiem vairāk kā 24 stundas pēc zāļu iekšķīgas lietošanas, ārstēšana ir jāpārņem Valsts toksikoloģijas centra vai aknu transplantācijas nodaļas speciālistiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, opioīdi kombinācijā ar ne-opioīdu pretsāpju līdzekļiem;
ATĶ kods: N02AJ06

Paracetamolam piemīt gan pretsāpju, gan pretdrudža iedarbība. Tomēr tam nepiemīt pretiekaisuma iedarbība. Pretsāpju iedarbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Galvenais paracetamola darbības

mehānisms ir ciklo-oksigenāzes (enzīma, kam ir būtiska loma prostaglandīnu sintēzē) nomākums. Centrālās nervu sistēmas ciklo-oksigenāze ir daudz jutīgāka pret paracetamolu, nekā perifērās nervu sistēmas ciklo-oksigenāze un tas izskaidro, kāpēc paracetamolam piemīt pretinādošu un pretinādošu iedarbība. Iespējams, ka paracetamola pretinādošu iedarbības pamatā ir centrālā iedarbība uz hipotalamisko siltuma regulācijas centru.

Kodeīns ir centrālās darbības, vājš pretinādošu līdzeklis. Kodeīna iedarbības realizējas ar μ opioīdu receptoru starpniecību, lai arī kodeīnam ir vāja afinitāte pret šiem receptoriem, tā atsāpinošo iedarbību nosaka pārveidošanās par morfīnu. Pierādīts, ka kodeīns, it īpaši kombinācijā ar citiem pretinādošu līdzekļiem, piemēram, paracetamolu, ir efektīvs akūtu nociceptīvu sāpju gadījumā.

Kodeīna fosfātu lieto klepus ārstēšanai un, lai nomāktu CNS.

Kodeīns var pastiprināt citu pretinādošu līdzekļu iedarbību.

Kodeīna iedarbība ir daudz vājāka nekā morfīnam, un tas nav pietiekami iedarbīgs stipru sāpju kupēšanai, pat lietojot maksimāli panesamās devas. Tas neizraisa jūtamu elpošanas nomākumu, bet tam piemīt pretinādošu iedarbība. Kodeīns atšķiras no morfīna, un kodeīna lietošana parastajā medicīniskajā praksē retos gadījumos ir saistīta ar nopietnas atkarības veidošanos, un, lietojot lielās devās, tas drīzāk izraisa uzbudinājumu, nevis nomākumu. Kodeīnam piemīt vāja afinitāte pret opioīdajiem receptoriem. Kodeīna pretinādošu iedarbība var būt saistīta ar tā pārveidošanos par morfīnu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Paracetamols

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas paracetamols uzsūcas ātri un gandrīz pilnībā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 minūšu līdz 2 stundu laikā.

Izkliede

Paracetamols ātri izplatās visos audos. Koncentrācija asinīs, siekalās un plazmā ir salīdzināma. Paracetamola izkļāves tilpums ir aptuveni 1 l/kg ķermeņa masas. Lietojot terapeitiskās devas, saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga.

Biotransformācija

Pieaugušajiem paracetamols tiek metabolizēts aknās divu galveno metabolisma ceļu rezultātā: savienojoties ar glikuronskābi (apmēram 60%) un sērskābi (apmēram 35%). Pēdējais no tiem tiek ātri piesātināts, ja tiek lietotas lielākas devas nekā terapeitiskās devas. Mazāk nozīmīga metabolisma ceļa, kas notiek ar P450 citohroma starpniecību, rezultātā veidojas starpposma reaģents (N-acetil-p-benzohinona imīns), kas normālos apstākļos pēc saistīšanās ar cisteīnu (apmēram 3%) un merkaptopurīnskābi tiek detoksificēts ar glutatīonu un izdalās ar urīnu. Jaundzimušajiem un bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, sulfātu savienojums ir galvenais eliminācijas ceļš, un glikuronidācija ir mazāka nekā pieaugušajiem. Kopējā eliminācija bērniem ir salīdzināma ar pieaugušajiem, kam pamatā ir palielināta spēja veidot sulfātu savienojumus.

Eliminācija

Paracetamols izdalās galvenokārt ar urīnu. 90% no lietotās devas izdalās caur nierēm 24 stundu laikā, galvenokārt glikuronīdu (60 līdz 80%) un sulfātu (20 līdz 30%) savienojumu veidā. Mazāk kā 5% izdalās neizmainītā veidā. Eliminācijas pusperiods ir apmēram 2 stundas.

Nieru vai aknu mazspējas gadījumā, pārdozēšanas gadījumā un jaundzimušajiem paracetamola eliminācijas pusperiods ir garāks. Maksimālā iedarbība ir atbilstoša koncentrācijai plazmā. Smagas nieru mazspējas (kreatinīna klīrenss mazāks par 10 ml/min) gadījumā paracetamola un tā metabolītu eliminācija ir ilgāka.

Gados vecākiem pacientiem konjugācijas spējas nav izmainītas.

Kodeīna fosfāts

Uzsūkšanās

Kodeīna fosfāts ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas no kuņģa – zarnu trakta. Maksimālā koncentrācija

plazmā novērojama apmēram pēc 2 stundām.

Izkliede

Pēc vienas 30 mg kodeīna fosfāta devas lietošanas koncentrācija plazmā ir apmēram 0,25 mikromoli/l.

Biotransformācija

Kodeīna fosfāts tiek metabolizēts aknās. Apmēram 10% lietotās devas tiek pārveidota par morfinu, kas, kā tiek uzskatīts, nodrošina iedarbību.

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ir 3,5 stundas. Kodeīna fosfāts tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm neaktīvu metabolītu veidā. Divas trešdaļas metabolītu izdalās 6 stundu laikā. Iedarbība saglabājas 4 – 6 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Kodeīna fosfātam eliminācijas fāzē ir ilga – lineāra farmakokinētika.

Mazāk kā 10% populācijas nav spējīgi pārveidot kodeīnu par morfinu un tāpēc šiem pacientiem nebūs novērojama tablešu sastāvā esošā kodeīna iedarbība.

Gados vecākiem pacientiem ir iespējama lēnāka kodeīna biotransformācija nekā jaunākiem cilvēkiem. Var būt nepieciešams apsvērt devas pielāgošanas nepieciešamību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standartpētījumi, izmantojot šobrīd spēkā esošos standartus toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un attīstību vērtēšanai, nav pieejami.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Povidons K29/32

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Talks

Kroskarmelozes nātrija sāls

Kopovidons (25,2 – 30,8)

Mikrokristāliskā celuloze

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)

Makrogols (E1521)

Talks (E553b)

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balti PVH/Alumīnija blisteri;
vai balti PVH/Alumīnija/PET/papīra bērniem grūti atveramie blisteri;
vai balti ABPE tablešu trauciņi ar baltu, bērniem grūti atveramu, skrūvējamu PP vāciņu.

Iepakojumi:

Blisteri pa 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 90 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Tablešu trauciņi pa 50, 100 un 200 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

15-0180

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 17. augusts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

05/2023