

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonarid N (400+10+50) mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο περιέχει:

Παρακεταμόλη	400 mg
Ημιένυδρη φωσφορική κωδεΐνη	10 mg
Καφεΐνη	50 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 400-800 mg παρακεταμόλης, 10-20 mg κωδεΐνης και 50-100 mg καφεΐνης) έως 3-4 φορές την ημέρα.

Η μέγιστη δόση των 8 δισκίων την ημέρα δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται (που ισοδυναμούν με 3200 mg παρακεταμόλης, 80 mg κωδεΐνης και 400 mg καφεΐνης).

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 με κάθε δόση. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων σε κάθε περίπτωση εξαρτάται από τα συμπτώματα και τη συνολική ημερήσια δόση, αλλά δεν θα πρέπει να είναι μικρότερο από 4-6 ώρες. Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 60 mg/kg /ημέρα. Σε σχέση με την καφεΐνη δεν πρέπει να υπερβαίνεται η δόση των 400 mg/kg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Η συνιστώμενη δόση είναι 1-2 δισκία (που ισοδυναμούν με 400-800 mg παρακεταμόλης, 10-20 mg κωδεΐνης και 50-100 mg καφεΐνης) 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 παρακεταμόλης και 400 mg/ημέρα καφεΐνης.

Αυτό σημαίνει ότι δεν πρέπει να λαμβάνονται πάνω από 6-8 δισκία Lonarid N την ημέρα ανάλογα με το σωματικό βάρος (που ισοδυναμούν με 2400-3200 mg παρακεταμόλης, 60-80 mg κωδεΐνης και 300-400 mg καφεΐνης ανά ημέρα).

Η κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη δυνατή χρονική περίοδο. Αυτή η δοσολογία μπορεί να λαμβάνεται μέχρι 4 φορές την ημέρα σε διαστήματα τουλάχιστον 6 ωρών.

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

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).

Η κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη δυνατή χρονική περίοδο. Αυτή η δοσολογία μπορεί να λαμβάνεται μέχρι 4 φορές την ημέρα σε διαστήματα όχι μικρότερα των 6 ωρών.

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).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική δυσλειτουργία, Σύνδρομο Gilbert

(βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)

Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με σύνδρομο Gilbert θα πρέπει να δίνονται 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.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Lonarid N θα πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3. Αντενδείξεις

Το Lonarid N δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις κάτωθι καταστάσεις:

- υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη, την κωδεΐνη, την καφεΐνη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος
- παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών (βλέπε 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
 - σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C)
 - αναπνευστική ανεπάρκεια
 - πνευμονία
 - οξύ επεισόδιο άσθματος
 - επικείμενος τοκετός
 - κίνδυνος πρόωρου τοκετού
 - στις γυναίκες κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική πρόσληψη καφεΐνης (προϊόντα με καφεΐνη π.χ. καφές, τσάι, τρόφιμα, φάρμακα και ποτά) ενώ λαμβάνεται αυτό το προϊόν (βλ. παράγραφο 4.9).

Η ταυτόχρονη χρήση του Lonarid N 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 Lonarid N 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 Lonarid N 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 θερμά να ενημερώνονται οι ασθενείς και οι φροντιστές τους ώστε να λαμβάνουν υπόψιν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.5).

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

- εξάρτησης από οπιοειδή
- επηρεασμένου επιπέδου συνείδησης
- καταστάσεων με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση
- σύγχρονης χορήγησης αναστολέων της ΜΑΟ
- μειωμένης αναπνευστικής λειτουργίας (λόγω εμφυσήματος, κυφοσκολίωσης, σοβαρής παχυσαρκίας) και χρόνιας αποφρακτικής νόσου των αεραγωγών
- έλλειψης του ενζύμου G-6-PD
- χρόνιας δυσκοιλιότητας
- υπογκαιμικών καταστάσεων
- υπερθυρεοειδισμού (κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από την καφεΐνη)
- αρρυθμίας (κίνδυνος επαύξησης ταχυκαρδίας ή εκτάκτων συστολών)
- αγχώδους διαταραχής (κίνδυνος επαύξησης)

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 η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από 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 οπιοειδή ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις. Οι ασθενείς αυτοί μετατρέπουν την κωδεΐνη σε μορφίνη ταχέως, με αποτέλεσμα υψηλότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα μορφίνης στον ορό.

Λόγω της γενετικής μεταβλητότητας του CYP2D6 ακόμα και οι θεραπευτικές δόσεις της κωδεΐνης μπορεί να οδηγήσουν στον αυξημένο σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη μορφίνης, με κλινικά σημεία δηλητηρίασης από μορφίνη (βλ. παράγραφο 4.9).

Συνεπώς, η μεμονωμένη αντίδραση του ασθενούς στο φάρμακο θα πρέπει να ελεγχθεί 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 επηρεασμένη νεφρική ή αναπνευστική λειτουργία.

Γενικά τα συμπτώματα της τοξικότητας από οπιοειδή 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%
Άφρο-αμερικάνοι	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 προτεινόμενου εύρους, ωστόσο υπήρχαν στοιχεία ότι αυτά τα παιδιά είχαν είτε υπερ-ταχεία ή εκτενή 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 της μορφίνης.

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην παρακεταμόλη (π.χ. αναφυλακτικό σοκ) παρατηρούνται πολύ σπάνια. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται στα πρώτα σημεία μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά από χορήγηση Lonarid N. Θα 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 (βλέπε παράγραφο 4.8. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εκτεταμένη χρήση αναλγητικών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγίες οι οποίες δε θα πρέπει να θεραπευτούν με αυξημένες δόσεις του φαρμάκου. Σε τέτοιες περιπτώσεις το αναλγητικό δε θα πρέπει να συνεχίσει να λαμβάνεται 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 επαναχορήγηση των αναλγητικών θα πρέπει να γίνεται με τη συμβουλή του ιατρού και στην υποχώρηση των στερητικών συμπτωμάτων.

Υψηλότερες δόσεις από το Lonarid N δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με υπόταση και παράλληλη υποογκαιμία.

Η κωδεΐνη, ως συστατικό του σταθερού συνδυασμού, έχει σημαντική πιθανότητα 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 ως υποκατάστατο για τους εξαρτημένους στην ηρωΐνη. Άτομα που είναι εξαρτημένα στο αλκοόλ ή τα ηρεμιστικά επίσης τείνουν να κάνουν κατάχρηση της κωδεΐνης. Η κωδεΐνη προσλαμβάνομενη σε υψηλότερες δόσεις και για μια μακροχρόνια περίοδο, μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση.

Σπανίως έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα οφειλόμενη στην κωδεΐνη. Σε ασθενείς με ιστορικό χολοκυστεκτομής, θα 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 με ειδική συνταγή ιατρού και κάτω από τακτική ιατρική παρακολούθηση. Τα φάρμακα αυτά συνταγογραφούνται για προσωπική χρήση και δεν θα πρέπει να δίνονται σε τρίτους.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παρακεταμόλη

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

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 συγχορήγηση της φλουκλοξακιλλίνης με παρακεταμόλη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για μείωση της γλουταθειόνης, όπως σηψαιμία, υποσιτισμό ή χρόνια αλκοολισμο.

Η ταυτόχρονη χρήση της παρακεταμόλης και της ζιδοβουδίνης αυξάνει την τάση μείωσης της λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία). Ως εκ τούτου, το Lonarid N θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ζιδοβουδίνη 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. Ως εκ τούτου, η δόση της παρακεταμόλης θα 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. μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης, οδηγεί σε 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 Lonarid N (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), αντιϋπερτασικών και άλλων αναλγητικών μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

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 στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Καταστολή του αναπνευστικού επαγόμενη από την κωδεΐνη μπορεί να αυξηθεί από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτρυπτίνη) και οπιπραμόλη. Εφόσον η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της ΜΑΟ π.χ. τρανυλκυπρομίνη, μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση επιδράσεων από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες απρόβλεπτης βαρύτητας, το Lonarid N δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας με αναστολείς της ΜΑΟ.

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 Lonarid N.

Η σιμετιδίνη και άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό από το ήπαρ μπορεί να αυξήσουν την επίδραση του Lonarid N. 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 θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με Lonarid N, διότι η ψυχοκινητική λειτουργικότητα μπορεί να μειωθεί σημαντικά (πρόσθετη επίδραση των επιμέρους συστατικών).

Καφεΐνη

Η καφεΐνη πιθανόν να ανταγωνισθεί την κατασταλτική δράση άλλων φαρμάκων (π.χ. βαρβιτουρικών, αντισταμινικών).

Μπορεί να έχει μια ενισχυμένη επίδραση ταχυκαρδίας όταν χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με ανάλογη δράση (π.χ. συμπαθητικομιμητικά, θυροξίνη).

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η σιμετιδίνη, η φλουβοξαμίνη και η δισουλφιράμη μειώνουν το μεταβολισμό της καφεΐνης στο ήπαρ, ενώ τα βαρβιτουρικά και το κάπνισμα τον αυξάνουν.

Η καφεΐνη έχει την ικανότητα να αυξάνει την αναλγητική δράση της παρακεταμόλης και μερικών Μη-Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Η καφεΐνη μειώνει την απέκκριση της θεοφυλλίνης.

Η καφεΐνη αυξάνει την πιθανότητα εξάρτησης για ουσίες, όπως η εφεδρίνη. Η πιθανότητα εξάρτησης σε σχέση με τα συγχρόνως χορηγούμενα αναλγητικά δεν αυξάνεται.

Η ταυτόχρονη λήψη αναστολέων της γυράσης του τύπου κινολονικού οξέος μπορεί να επιβραδύνει την αποβολή της καφεΐνης και του προϊόντος αποδόμησης της παραξανθίνη.

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.

Μελέτες αναπαραγωγής με σκοπό να ερευνήσουν 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 δε θα 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 Lonarid N 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 στατιστικά σημαντική. Στοιχεία για άλλες δυσπλασίες έχουν επίσης αναφερθεί σε επιδημιολογικές μελέτες σε ναρκωτικά αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένης της κωδεΐνης.

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

Εξάρτηση από οποιοδήποτε μπορεί να αναπτυχθεί στο βρέφος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης κωδεΐνης. Εάν κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου χρησιμοποιηθεί το Lonarid N για παρατεταμένη περίοδο μπορεί να αναπτυχθεί νεογνικό στερητικό σύνδρομο.

Καφεΐνη

Η παρατεταμένη λήψη υψηλών ποσοτήτων καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματα αποβολή ή πρόωρη γέννα σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε πολύ υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Θηλασμός

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

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 εμφανισθούν 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.

Η καφεΐνη, επίσης, διέρχεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να επηρεάσει την κατάσταση και τη συμπεριφορά του βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Lonarid N σχετικά με την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε δόσεις σχετικές με τη χρήση από ανθρώπους, μη κλινικές μελέτες με τα μονομερή συστατικά, δεν επέδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις στον δείκτη γονιμότητας (αναφερθείτε στην παράγραφο 5.3).

4.7. Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, υπνηλία, λιποθυμία, αίσθημα ζάλης, ζαλάδα, καταστολή, μύση και διαταραχές οπτικοκινητικού συντονισμού και οπτικής οξύτητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lonarid N. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανής. Εάν οι ασθενείς εμφανίζουν κόπωση, υπνηλία, λιποθυμία, αίσθημα ζάλης, ζαλάδα, 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 ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

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

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστής συχνότητας (οι συχνότητες δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

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

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

- Πολύ συχνές: Κόπωση, κεφαλαλγία
- Συχνές: Υπνηλία
- 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)

Καρδιακές διαταραχές:

- Συχνές: Μειωμένη αρτηριακή πίεση, λιποθυμία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

- Όχι συχνές: Δύσπνοια
- Πολύ σπάνιες: Βρογχόσπασμος (σύνδρομο 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: Δυσκοιλιότητα, έμετος (αρχικά), ναυτία
- 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: Ερύθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση, κνησμός
- Σπάνιες: Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson
- 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 θα πρέπει να συμβουλευέται να διακόπτει το Lonarid N 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, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής της αναπνευστικής λειτουργίας, της τάσης λιποθυμίας, της ζάλης, της καταστολής, της ναυτίας και του 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.

Η καφεΐνη είναι διεγερτικό του ΚΝΣ και μπορεί να προκαλέσει ανησυχία, αϋπνία, τρόμο, συμπτώματα δυσπεψίας και ταχυκαρδία.

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:

Ελλάδα

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 Lonarid N είναι όμοια με τα συμπτώματα από υπερβολική δόση των μεμονωμένων ουσιών λαμβανομένων χωριστά.

Παρακεταμόλη

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

Μονή λήψη παρακεταμόλης περίπου 6 g ή περισσότερο σε ενήλικες ή 140 mg/kg σε παιδιά προκαλεί 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 μια αύξηση στο χρόνο της προθρομβίνης, που συμβαίνει 12-48 ώρες μετά την λήψη, έχουν παρατηρηθεί. Τα κλινικά συμπτώματα από βλάβη του ήπατος είναι φυσιολογικά 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 συμπτώματα 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 Lonarid N 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 υπνηλία, εξελισσόμενη σε λήθαργο και κώμα, με έμετο, κεφαλαλγία, κατακράτηση ούρων και κοπράνων, μερικές φορές συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας και με μείωση στην αρτηριακή πίεση. Επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν περιστασιακά, κυρίως σε παιδιά. Η εκδήλωση άπνοιας μπορεί να είναι μοιραία.

Καφεΐνη

Συμπτώματα τοξικότητας μπορεί να εμφανισθούν σε δόσεις καφεΐνης από 1g και άνω (15 mg/kg εάν το βάρος σώματος είναι κάτω των 70 kg), εάν η δόση λαμβάνεται κατά τη διάρκεια μιας σύντομης περιόδου.

Τα πρώτα συμπτώματα οξείας δηλητηρίασης με καφεΐνη είναι συνήθως τρόμος και ανησυχία. Ακολουθούν ναυτία, έμετος, ταχυκαρδία και σύγχυση. Κατά τη σοβαρή δηλητηρίαση μπορεί να εμφανιστούν παραλήρημα, σπασμοί, υπερκοιλιακές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, υποκαλιαιμία και υπεργλυκαιμία.

Θεραπεία

Όταν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης με παρακεταμόλη, ενδείκνυται ενδοφλέβια χορήγηση ουσιών που είναι δότες σουλφωδρυλομάδας, όπως η N-ακετυλοκυστεΐνη, εντός των πρώτων 10 ωρών μετά την λήψη. Παρόλο που η N-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 την λήψη· σε αυτήν την περίπτωση, λαμβάνεται για περισσότερο χρονικό διάστημα.

Η συγκέντρωση πλάσματος της παρακεταμόλης μπορεί να μειωθεί με αιμοδιύλιση. 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 θα πρέπει να ακολουθούν πρωτόκολλα εντατικής θεραπείας.

Σε περίπτωση καταστολής της αναπνευστικής λειτουργίας, διατηρήστε την αναπνευστική οδό και ενισχύστε τον αερισμό εάν κρίνεται απαραίτητο, τροφοδοτήστε με 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.

Τα συμπτώματα από το ΚΝΣ και οι σπασμοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με βενζοδιαζεπίνες (εξετάζοντας τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής που δυνητικά σχετίζεται με συνυπάρχουσα υπερδοσολογία κωδεΐνης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για την αναπνευστική του λειτουργία, κατά προτίμηση με τρόπο που να επιτρέπει τη διασωλήνωση και τον τεχνητό αερισμό, εάν θεωρείται απαραίτητο, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να ελεγχθεί με χρήση β-αποκλειστών όπως η προπρανολόλη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Κωδεΐνη και παρακεταμόλη
ATC κωδικός: N02AJ06

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, καθώς και μία πολύ ήπια αντιφλεγμονώδη δράση. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Αναστέλλει ισχυρά την κεντρική σύνθεση της προσταγλανδίνης αλλά αναστέλλει μόνο ασθενώς την περιφερική σύνθεση της προσταγλανδίνης. 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 με 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 δείξει ότι είναι αποτελεσματική στον οξύ αλγαισθητικό πόνο.

Καφεΐνη

Στον άνθρωπο, η καφεΐνη καταπολεμά τα συμπτώματα της βραχυχρόνιας κόπωσης και αυξάνει την πνευματική απόδοση και την εγρήγορση. Σε θεραπευτικές δόσεις, δρα κυρίως ως ανταγωνιστής των υποδοχέων αδενosίνης, μειώνοντας την ανασταλτική επίδραση της αδενosίνης στο ΚΝΣ.

Συνδυασμός

Το Lonarid N 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.

Η αναλγητική επίδραση του σταθερού συνδυασμού παρακεταμόλης και καφεΐνης είναι ανώτερη από αυτή της ίδιας ποσότητας παρακεταμόλης (αναλογία 1,3 – 1,7 / 1), επιτρέποντας έτσι τη μείωση της αντίστοιχης ποσότητας της παρακεταμόλης. Η καφεΐνη μειώνει το χρόνο έναρξης της αναλγητικής επίδρασης της παρακεταμόλης κατά 19-45% (μέσες τιμές από διάφορες μελέτες).

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 του στόματος χορήγηση 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 θειικό οξύ (περίπου 35%). Σε υπερθεραπευτικές δόσεις, η τελευταία πορεία κορέννεται ταχέως. Ένα μικρό ποσοστό μεταβολίζεται από τα ισόένζυμα του κυτοχρώματος P450 (κυρίως CYP2E1), οδηγώντας στο σχηματισμό ενός τοξικού μεταβολίτη, της N-ακετυλο-π-βενζοκινονοΐμίνης (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.

Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι 1,5 έως 3 ώρες σε θεραπευτικές δόσεις. Σε μικρά παιδιά ο χρόνος ημιζωής είναι παρατεταμένη και η θειική σύζευξη είναι η κύρια μεταβολική οδός. Ο χρόνος ημιζωής 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 απομάκρυνση της κωδεΐνης και των μεταβολιτών της λαμβάνει χώρα σχεδόν εξ' ολοκλήρου μέσω των νεφρών (85-90%), κυρίως με 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.

Καφεΐνη

Απορρόφηση και Κατανομή

Η καφεΐνη απορροφάται άμεσα και πλήρως με χρόνο ημιζωής απορρόφησης περίπου 10 λεπτά. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται σε 30-40 λεπτά. Η καφεΐνη κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα και εμφανίζεται στο μητρικό γάλα.

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες είναι σχετικά χαμηλή (30-40 %).

Βιομετασχηματισμός

Η καφεΐνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ σε ξανθίνη και παράγωγα του ουρικού οξέος.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής αποβολής της καφεΐνης ποικίλει (3-11 ώρες). Η καφεΐνη και οι μεταβολίτες της (ξανθίνη και παράγωγα του ουρικού οξέος) απεκκρίνονται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού (86% της δόσης εντός 48 ωρών). Μόνο 2-5% της δόσης αποβλήθηκε στα κόπρανα. Ως κύριος μεταβολίτης (44%) αναγνωρίστηκε το 1,7-διμεθυλοουρικό οξύ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν μελέτες τοξικότητας με το σταθερό συνδυασμό του Lonarid N (παρακεταμόλη και φωσφορική κωδεΐνη). Παρόλα αυτά, σε μια 13 εβδομάδων μελέτη με τον παραπάνω συνδυασμό, παρόμοιο σκεύασμα που περιέχει επιπλέον 5% αμοβαρβιτάλη, δεν υπήρχε εμφανής τοξικότητα οργάνου στόχου σε δόσεις έως 900 mg/kg. Ελαφρώς επιβαρυσμένα επίπεδα ηπατικής λειτουργίας δε συνοδεύτηκαν από ιστοπαθολογικές μεταβολές και ήταν αναστρέψιμα.

Παρακεταμόλη

Η οξεία τοξικότητα της παρακεταμόλης από το στόμα σε τρωκτικά και μη τρωκτικά κυμαινόταν από 760 έως 3700 mg/kg.

Στον άνθρωπο, παρατηρήθηκε οξεία τοξικότητα για παρακεταμόλη. Η θανατηφόρος δόση για την παρακεταμόλη είναι περίπου 10 g (ηπατοτοξικότητα).

Σοβαρά δηλητηριασμένα πειραματόζωα και ασθενείς 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 χορήγηση εναλλακτικών δοτών σουλφυδρυλομάδας, π.χ. πρόδρομες ουσίες της γλουταθειόνης.

Εκτός από την οξεία τοξικότητα, η χρόνια υπερδοσολογία με παρακεταμόλη και επίσης με 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. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες αναφορές ότι η παρακεταμόλη προκαλεί μείωση της γονιμότητας, δυσπλασίες 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 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 ή έρευνες 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 σε 11 φορές της μέγιστης ανθρώπινης ημερήσιας θεραπευτικής δόσης από το στόμα. Παρατηρήθηκε μια μείωση στο μέσο εμβρυϊκό βάρος, χωρίς όμως την παρουσία δυσπλασιών. Παρόμοια συμπεράσματα προήλθαν από τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης σε κονίκλους και επίμυες.

Καφεΐνη

Η οξεία από του στόματος τοξικότητα (LD50) της καφεΐνης σε τρωκτικά και μη-τρωκτικά κυμαίνεται από 155 έως 265 mg/kg για καφεΐνη. Σημαντικά σημεία τοξικότητας ήταν μεταβολές στο καρδιαγγειακό και στο ΚΝΣ.

Στον άνθρωπο, η οξεία τοξικότητα παρατηρήθηκε για την καφεΐνη με θανατηφόρες δόσεις που κυμαίνονταν από 150 έως 200 mg/kg.

Η καφεΐνη δεν είναι καρκινογόνος αλλά κλαστογόνος και/ή μη ευγονική σε διάφορες σχετικές μελέτες γονοτοξικότητας *in vitro* με περιορισμένα δεδομένα *in vivo*. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την καρκινογένεση σε πειραματόζωα και ανθρώπους.

Η καφεΐνη σε δόσεις τοξικές κατά την κύηση έχει αναφερθεί ότι παρεμποδίζει την ανάπτυξη του σκελετού και προκαλεί δυσμορφίες στα πειραματόζωα, οι οποίες προκαλούνται από αιμοδυναμικές διαταραχές στη μητέρα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίξουν την τερατογόνο δράση της καφεΐνης στους ανθρώπους. Η καφεΐνη σε πολύ υψηλές από του στόματος δόσεις επηρέασε τη θνησιμότητα και το δείκτη γονιμότητας των μυών και των επίμυων μετά από μεταμόσχευση. Η κλινική συσχέτιση αυτών των επιδράσεων στις παραμέτρους της γονιμότητας δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο αραβοσίτου (ξηρό), αιθυλοκυτταρίνη N 14, στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θερμοκρασία περιβάλλοντος

Να φυλάσσεται σε ασφαλές μέρος μακριά από παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 2 blisters των 10 δισκίων.

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, 19002 Παιανία, Αττική
Τηλ.: 210 66 91 000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8501-6/2/2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

19/3/1986

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21/12/2023