

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASCODAN, 400 mg + 8 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 400 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*) i 8 mg fosforanu kodeiny (*Codeini phosphas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletka koloru białego, okrągła, obustronnie płaska, z kreską.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Dolegliwości towarzyszące przeziębieniu i grypie z gorączką.
- Dolegliwości bólowe różnego pochodzenia o lekkim i średnim nasileniu, w tym: bóle głowy, mięśni, stawów, ból neuropatyczny i inne.

Kodeina jest wskazana u dzieci w wieku 12 lat i starszych w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

Ze względu na obecność kwasu acetylosalicylowego produkt można stosować u młodzieży powyżej 12 lat wyłącznie na zlecenie lekarza.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować w czasie lub po posiłku, popijając dużą ilością wody.

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

*Dorośli:* jednorazowo od 1 do 2 tabletek (400 do 800 mg kwasu acetylosalicylowego i 8 do 16 mg fosforanu kodeiny). W razie konieczności dawka może być powtarzana od 2 do 3 razy na dobę, nie częściej niż co 4 godziny.

Nie należy przyjmować więcej niż 6 tabletek (2400 mg kwasu acetylosalicylowego i 48 mg fosforanu kodeiny) w ciągu doby.

*Dzieci i młodzież*

*Młodzież w wieku powyżej 12 lat:*

Produkt może być stosowany u młodzieży powyżej 12 lat wyłącznie na zalecenie lekarza; od 1 do 2 tabletek (400 do 800 mg kwasu acetylosalicylowego i 8 do 16 mg fosforanu kodeiny) na dobę.

Nie zaleca się stosowania produktu Ascodan u młodzieży w wieku od 12 lat do 18 lat z zaburzeniami czynności układu oddechowego w objawowym leczeniu kaszlu i przeziębienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Ascodan jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.3).

Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko toksyczności opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkty 4.3 i 4.4). Kodeina jest przeciwwskazana u dzieci w wieku poniżej 12 lat w objawowym leczeniu kaszlu i (lub) przeziębienia.

Lek należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez jak najkrótszy czas.

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni i jeśli nie osiągnięto skutecznego złagodzenia bólu, pacjenci/opiekunowie powinni zasięgnąć opinii lekarza.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.  
Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji, w tym u 20% chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą pokrzywkę. Objawy nadwrażliwości: pokrzywka, a nawet wstrząs, mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od przyjęcia kwasu acetylosalicylowego;
- nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne, przebiegająca z objawami, takimi jak: skurcz oskrzeli, katar sienny, wstrząs;
- astma oskrzelowa, przewlekłe schorzenia układu oddechowego, katar sienny lub obrzęk błony śluzowej nosa, gdyż pacjenci z tymi schorzeniami mogą reagować na niesteroidowe leki przeciwzapalne napadami astmy, ograniczonym obrzękiem skóry i błony śluzowej (obrzęk naczynioruchowy) lub pokrzywką częściej niż inni pacjenci;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz stany zapalne lub krwawienia z przewodu pokarmowego (może dojść do wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub uczynnienia choroby wrzodowej);
- depresja oddechowa;
- ostre upojenie alkoholowe;
- w stanach, w których istnieje ryzyko porażennej niedrożności jelit;
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- ciężka niewydolność serca;
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilia, małopłytkowość) oraz jednoczesne leczenie środkami przeciwzakrzepowymi (np. pochodne kumaryny, heparyna);
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach 15 mg tygodniowo lub większych, ze względu na mielotoksyczność (patrz punkt 4.5);
- jednocześnie z inhibitorami MAO i w okresie do 2 tygodni po ich odstawieniu;
- u dzieci i młodzieży (w wieku 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródśennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4);
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat
- w przypadku urazów głowy lub krwotoków wewnątrzczaszkowych, kodeina może zwiększyć depresję oddechową oraz ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego;
- u pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem CYP2D6;
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Produktu nie należy stosować u pacjentów uzależnionych od opioidów.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, ze względu na ryzyko nasilenia działania hipoglikemizującego, oraz u chorych przyjmujących leki przeciw dnie.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy.  
Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz z przewlekłą niewydolnością nerek.

W przebiegu niektórych chorób wirusowych, szczególnie w przypadku zakażenia wirusem grypy typu A, wirusem grypy typu B lub ospy wietrznej, głównie u dzieci i młodzieży, istnieje ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a - rzadkiej, ale zagrażającej życiu choroby. Występowanie uporczywych wymiotów w przebiegu infekcji może wskazywać na wystąpienie zespołu Reye'a, co wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

Ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w przebiegu zakażeń wirusowych może wzrosnąć, jeśli jednocześnie podaje się kwas acetylosalicylowy, chociaż związek przyczynowy nie został udowodniony.

Z ww. względów u dzieci poniżej 12 lat produktów zawierających kwas acetylosalicylowy nie należy stosować, a u młodzieży powyżej 12 lat produkty zawierające kwas acetylosalicylowy można stosować wyłącznie na zlecenie lekarza.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego oraz z utrudnionym odpływem moczu.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami dróg żółciowych (np. kamicą żółciową) oraz po zabiegach chirurgicznych w obrębie dróg żółciowych.

U pacjentów po usunięciu pęcherzyka żółciowego kodeina może wywoływać ostry ból brzucha związany z drogami żółciowymi lub trzustką, któremu zwykle towarzyszą nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujące na skurcz zwieracza Oddiego.

U pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów i (lub) toczniem rumieniowatym układowym oraz niewydolnością wątroby produkt należy stosować ostrożnie, gdyż zwiększa się toksyczność salicylanów; u tych pacjentów należy kontrolować czynność wątroby.

Przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

Produkt ze względu na to, że zawiera kwas acetylosalicylowy, należy odstawić na 5 do 7 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, ze względu na ryzyko wydłużonego czasu krwawienia, zarówno w czasie jak i po zabiegu.

Ostrożnie stosować w przypadku: krwotoków macicznych, nadmiernego krwawienia miesiączkowego, stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca.

Zachować ostrożność podczas stosowania z metotreksatem w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień, ze względu na nasilenie toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny. Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach większych niż 15 mg/tydzień jest przeciwwskazane.

Podczas przyjmowania produktu nie należy pić alkoholu, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej (kodeina).

Nadużywanie leków przeciwbólowych zawierających kodeinę (leczenie dłużej niż 3 dni i (lub) stosowanie dawek większych niż zalecane) może prowadzić do ryzyka uzależnienia włącznie z wystąpieniem objawów odstawiennych po nagłym zakończeniu leczenia.

U pacjentów w podeszłym wieku produkt należy stosować w mniejszych dawkach i w większych odstępach czasowych, ze względu na zwiększone ryzyko występowania objawów niepożądanych w tej grupie pacjentów.

Produkt może powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację (patrz punkt 4.6).

#### Metabolizm z udziałem CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub pacjent nie ma tego enzymu, nie będzie uzyskane odpowiednie działanie terapeutyczne. Z danych szacunkowych wynika, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak, jeśli u pacjenta występuje szybki lub bardzo szybki metabolizm, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet w zwykle zalecanych dawkach. U tych pacjentów następuje szybkie przekształcenie kodeiny w morfinę, co prowadzi do większych niż oczekiwane stężeń morfiny w surowicy.

Do ogólnych objawów toksyczności opioidów należą: splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą również wystąpić objawy niewydolności krążenia i depresji oddechowej, które mogą zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane szacunkowe dotyczące częstości występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

| Populacja             | Częstość występowania % |
|-----------------------|-------------------------|
| Afrykańska / Etiopska | 29%                     |
| Afroamerykańska       | 3,4% do 6,5%            |
| Azjatycka             | 1,2% do 2%              |
| Kaukaska              | 3,6% do 6,5%            |
| Grecka                | 6,0%                    |
| Węgierska             | 1,9%                    |
| Północnoeuropejska    | 1% do 2%                |

#### Stosowanie kodeiny u dzieci w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródśennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach, które były w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko, albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

#### Stosowanie kodeiny u dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Nie zaleca się stosowania kodeiny u dzieci, u których czynność oddechowa może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Czynniki te mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE):* Kwas acetylosalicylowy zmniejsza działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny poprzez pośredni wpływ na powstawanie angiotensyny pod wpływem reniny.

*Acetazolamid:* Kwas acetylosalicylowy może w znacznym stopniu zwiększać stężenie, a tym samym toksyczność acetazolamidu na skutek hamowania jego wydzielania do światła kanalików nerkowych.

*Leki przeciwzakrzepowe (np. heparyna, warfaryna):* Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i leków przeciwzakrzepowych może spowodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego.

Kwas acetylosalicylowy może wypierać warfarynę z połączeń białkowych, prowadząc do wydłużenia czasu protrombinowego i czasu krwawienia.

Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie przeciwzakrzepowe heparyny, zwiększając tym samym ryzyko krwawienia.

*Leki przeciwpadaczkowe:* Kwas acetylosalicylowy we krwi wypiera z połączeń z białkiem kwas walproinowy i fenytoinę, co może prowadzić do toksycznego działania tych leków.

*Leki z grupy beta-adrenolityków:* Działanie hipotensyjne  $\beta$ -adrenolityków może ulec osłabieniu na skutek równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego, co jest związane z hamowaniem wytwarzania prostaglandyn i zmniejszeniem przepływu krwi przez nerkę oraz retencją wody w organizmie.

*Leki moczopędne:* Kwas acetylosalicylowy może zmniejszyć skuteczność leków moczopędnych u pacjentów z chorobami nerek oraz układu sercowo-naczyniowego na skutek hamowania syntezy prostaglandyn w nerkach, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez nerkę i retencji wody w organizmie.

*Metotreksat:* Salicylany wypierają metotreksat z połączeń z białkiem i zwiększają stężenie frakcji niezwiązanej z białkiem we krwi. Hamują też klirens nerkowy metotreksatu. Prowadzi to do nasilenia toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych jest przeciwwskazane.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne:* Nie należy stosować jednocześnie kwasu acetylosalicylowego z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko krwawień lub możliwość zmniejszenia wydolności nerek.

*Glikokortykosteroidy stosowane układowo:* Podawane jednocześnie glikokortykosteroidy z kwasem acetylosalicylowym zwiększają ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego. Glikokortykosteroidy poprzez zwiększanie przesączania kłębuszkowego i hamowanie resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych, zwiększają wydalanie salicylanów z moczem, dlatego nagłe przerwanie terapii tymi lekami może spowodować objawy związane z przedawkowaniem salicylanów.

*Doustne leki przeciwcukrzycowe:* Kwas acetylosalicylowy nasila działanie hipoglikemizujące doustnych leków przeciwcukrzycowych poprzez wypieranie ich z połączeń z białkiem, co prowadzi do zwiększenia stężenia leku we frakcji wolnej, niezwiązanej z białkiem. Produktu nie należy stosować jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika.

*Insulina:* Duże dawki kwasu acetylosalicylowego mogą spowodować zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę u pacjentów leczonych insuliną.

*Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego (np. probenecyd, sulfipirazon):* Salicylany osłabiają działanie leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego. Produktu nie należy stosować jednocześnie z lekami przeciw dnie.

*Digoksyna:* Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie digoksyny, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub z niewydolnością nerek.

*Leki trombolityczne:* Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie leków trombolitycznych, takich jak streptokinaza i alteplaza.

*Alkohol:* Alkohol zwiększa częstość i nasilenie krwawień z przewodu pokarmowego spowodowanych przez kwas acetylosalicylowy.

Kodeina może zwiększać działanie depresyjne etanolu na OUN, w tym działanie depresyjne na ośrodek oddechowy.

W trakcie leczenia produktem nie należy pić alkoholu.



*Inhibitory MAO:* Produktu nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami MAO.

*Leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN):* Leki nasenne, uspokajające, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne fenotiazyny mogą addytywnie zwiększać depresyjne działanie kodeiny na OUN.

*Leki cholinolityczne:* Jednoczesne stosowanie kodeiny z lekami cholinolitycznymi może spowodować niedrożność porażenną jelit.

*Inne opioidowe leki przeciwbólowe:* Kodeina nasila hamujące działanie na ośrodek oddechowy innych opioidowych leków przeciwbólowych.

*Meksyletyna:* Kodeina opóźnia wchłanianie meksyletyny i może osłabiać jej działanie przeciwartymiczne.

*Metoklopramid, domperidon:* Kodeina może wykazywać działanie antagonistyczne odnośnie ich wpływu na przewód pokarmowy.

Omeprazol nie wpływa na wchłanianie kwasu acetylosalicylowego.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksigenazę (enzym uczestniczący w syntezie prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

##### Ciąża

Produkt leczniczy Ascodan jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Kwas acetylosalicylowy oraz kodeina bardzo łatwo przenikają przez barierę łożyskową.

Hamowanie syntezy prostaglandyn przez kwas acetylosalicylowy może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka oraz płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad serca oraz wad przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych tygodniach ciąży.

Bezwzględne ryzyko występowania wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do prawie 1,5%. Ryzyko występowania powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek leku, a także z wydłużaniem okresu terapii. W piśmiennictwie opisano występowanie wad wrodzonych serca u noworodków, których matki w okresie ciąży przyjmowały kodeinę.

U noworodków, których matki stosowały kwas acetylosalicylowy przed porodem, obserwowano krwawienia, takie jak: wylewy podspojówkowe, krwimocz, wybroczyny, krwiak podokostnowy czaszki.

W innym badaniu obserwowano częstsze występowanie krwawień wewnątrzczaszkowych u wcześniaków urodzonych przez matki, które stosowały kwas acetylosalicylowy na tydzień przed porodem.

Wyniki badań na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że kwas acetylosalicylowy wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne. U zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Po podaniu kodeiny w okresie organogenezy w badaniu na szczurach i królikach wykazano, że kodeina podawana w zakresie dawek 5-120 mg/kg mc./dobę nie wywoływała działania teratogennego.

Kodeina podawana w bardzo dużych dawkach powodowała u zwierząt zmiany, które wskazują na działanie embriotoksyczne, lecz przy zachowanym szerokim marginesie bezpieczeństwa w porównaniu do dawek terapeutycznych stosowanych u człowieka.

W końcowych trzech miesiącach ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać u płodu uszkadzająco:

- na układ krążenia (nadciśnienie płucne z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego Botalla),
- na nerki (może wystąpić niewydolność nerek z małowodziem).

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane kobietom w trzecim trymestrze ciąży mogą:

- powodować wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matek jak i u noworodków oraz działanie antyagregacyjne, nawet podczas stosowania bardzo małych dawek,
- hamować kurczliwość macicy; taki wpływ na macicę związany był ze zwiększoną częstością występowania dystocji i opóźnionego porodu u zwierząt.

Ze względu na wyżej podane informacje, stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w całym okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Produkt jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Kwas acetylosalicylowy i kodeina przenikają w małych ilościach do mleka kobiet, dlatego istnieje ryzyko:

- powstania zespołu Reye'a u noworodków;
- wywołania krwotoków u noworodków ze względu na działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego;
- powstania uzależnienia od kodeiny (znacznie słabsze niż po podaniu innych opioidów) i wywołania objawów odstawiennych u niemowląt po przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu przyjmowania kodeiny przez matkę.

W zalecanych dawkach leczniczych kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby miały niepożądany wpływ na dziecko karmione piersią. Jeżeli jednak pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku matki mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu - morfiny i w bardzo rzadkich przypadkach mogą wywołać u dziecka objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ze względu na to, że produkt Ascodan zawiera kodeinę, może powodować senność oraz wpływać na sprawność psychoruchową, podczas leczenia produktem nie należy prowadzić pojazdów oraz obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Po zastosowaniu produktu mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

##### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Małopłytkowość, niedokrwistość wskutek mikrokrwawień z przewodu pokarmowego, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, leukopenia, agranulocytoza, eozynopenia, zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia, wydłużenie czasu protrombinowego.

##### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Reakcje nadwrażliwości: wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs.

**Zaburzenia układu nerwowego**

Szumy uszne (zazwyczaj jako objaw przedawkowania), zaburzenia słuchu, zawroty głowy, senność, zaburzenia nastroju, omamy, drgawki (dzieci), sedacja.

**Zaburzenia oka**

Zwężenie źrenic.

**Zaburzenia serca**

Niewydolność serca.

**Zaburzenia naczyniowe**

Nadciśnienie, ortostatyczny spadek ciśnienia tętniczego krwi.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Depresja oddechowa, skurcz oskrzeli.

Hamowanie ośrodka oddechowego występuje częściej u osób w wieku podeszłym oraz u małych dzieci, u których mogą wystąpić również drgawki.

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Niestrawność, zgaga, uczucie pełności w nadbrzuszu, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, suchość w jamie ustnej, zaparcia, krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenie błony śluzowej żołądka, uczynnienie choroby wrzodowej, perforacje.

Owrzodzenie żołądka występuje u 15% pacjentów długotrwale przyjmujących kwas acetylosalicylowy.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Ogniskowa martwica komórek wątrobowych, tkliwość i powiększenie wątroby, szczególnie u pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, układowym toczniem rumieniowatym, gorączką reumatyczną lub chorobą wątroby w wywiadzie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny, ostry ból brzucha z cechami bólu charakterystycznego dla schorzeń dróg żółciowych lub trzustki, wskazujące na skurcz zwieracza Oddiego; dotyczy to głównie pacjentów po usunięciu pęcherzyka żółciowego.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Swędzenie, wysypka.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Białkomocz, obecność leukocytów i erytrocytów w moczu, martwica brodawek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek, trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu, skurcz moczowodów.

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Obniżenie libido lub potencji.

**Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl



#### 4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu kwasu acetylosalicylowego mogą wystąpić: nudności, wymioty, szumy uszne i przyspieszenie oddechu.

Obserwowano również inne objawy, takie jak: utrata słuchu, zaburzenia widzenia, bóle głowy, pobudzenie ruchowe, senność i śpiączkę, drgawki, hipertermię. W ciężkich zatruciach występują zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej (kwasica metaboliczna i odwodnienie).

Łagodne lub średnio ciężkie objawy toksyczności występują po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150-300 mg/kg mc. Ciężkie objawy zatrucia występują po zażyciu dawki 300-500 mg/kg mc. Potencjalnie śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego jest większa niż 500 mg/kg mc.

Zgon w przebiegu zatrucia kwasem acetylosalicylowym obserwowano po przyjęciu przez osoby dorosłe jednorazowej dawki 10-30 g.

Po przedawkowaniu kodeiny (duże dawki) mogą wystąpić objawy związane z depresyjnym działaniem kodeiny na OUN, włącznie z działaniem depresyjnym na ośrodek oddechowy, chociaż istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich objawów, o ile pacjent nie przyjmował innych leków o takim działaniu lub alkoholu.

Inne objawy to maksymalnie zwężone, nie reagujące na światło źrenice, często występują nudności i wymioty. Niekiedy występuje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi oraz tachykardia oraz rzadko obrzęk płuc. W ciężkich zatruciach występuje śpiączka, ostra niewydolność krążenia, bezdech, niekiedy drgawki.

##### **Postępowanie po przedawkowaniu:**

Pacjenta należy przewieźć do szpitala.

Brak specyficznej odtrutki.

Leczenie przedawkowania:

- Sprowokowanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka (w celu zmniejszenia wchłaniania). Takie postępowanie jest skuteczne w czasie 3-4 godzin po zażyciu kwasu acetylosalicylowego, a w przypadku dużej dawki nawet do 10 godzin.
- Podanie węgla aktywnego w postaci zawiesiny wodnej (50 do 100 g u dorosłych lub 30 do 60 g u dzieci), jeżeli nie upłynęła 1 godzina od połyknięcia produktu.
- Obniżanie temperatury ciała (w przypadku hipertermii) poprzez utrzymywanie niskiej temperatury otoczenia oraz zastosowanie chłodnych okładów.
- Stałe kontrolowanie gospodarki wodno-elektrolitowej i wyrównywanie zaburzeń.
- W celu przyspieszenia wydalania kwasu acetylosalicylowego przez nerki oraz w leczeniu kwasicy należy podać dożylnie wodorowęglan sodu.
- U pacjentów z prawidłową czynnością nerek można zastosować diurezę alkaliczną aż do pH moczu w granicach 7,5-8. W ciężkich zatruciach można zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową. Dializa skutecznie usuwa kwas acetylosalicylowy z organizmu oraz ułatwia wyrównanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej.
- W przypadkach wydłużenia czasu protrombinowego podaje się witaminę K.
- Nie należy stosować leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, np. barbituranów, ze względu na ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego.
- Pacjentom z zaburzeniami oddychania należy podać tlen. Jeśli to konieczne, wykonać intubację dotchawiczą i zastosować oddech zastępczy.
- W przypadku wystąpienia śpiączki lub depresji oddechowej spowodowanej przedawkowaniem kodeiny należy podać nalokson, który jest kompetytywnym antagonistą opioidów. Dawkowanie należy powtarzać do czasu ustąpienia ostrych objawów zatrucia (normalizacja oddechu, poszerzenie źrenic). Obserwację pacjenta należy prowadzić co najmniej przez 24 godziny po ustąpieniu objawów, ponieważ okres półtrwania w fazie eliminacji naloksonu jest krótki (30-80 minut) i istnieje niebezpieczeństwo nawrotu zaburzeń oddechu. Należy zapobiegać powikłaniom płucnym.
- W przypadku występowania wstrząsu zastosować typowe postępowanie przeciwwstrząsowe.
- Należy uzupełniać płyny wraz z nawilżaniem błon śluzowych jamy ustnej oraz prowadzić ogólne leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kwas salicylowy w połączeniach,  
kod ATC: N02BA51

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jest estrem kwasu salicylowego o właściwościach przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych.

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn - prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandyny I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) oraz tromboksanu A<sub>2</sub> - na skutek zahamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (hamowanie aktywności COX-1 i (lub) COX-2). Związki te indukują proces zapalny przez działanie leukotaktyczne, zwiększoną przepuszczalność naczyń, powstawanie obrzęku, zwiększenie wrażliwości receptorów bólu na działanie neuroprzekazników (serotoniny, bradykininy, acetylocholino). W podwzgórzu PGE<sub>2</sub> jest silnym czynnikiem gorączkotwórczym i hamowanie jej wytwarzania hamuje powstawanie gorączki.

NLPZ wykazują także działanie przeciwbólowe w słabych bólach nocycyptywnych i w bólach neurogennych wywołanych stanami zapalnymi (lub z innych przyczyn), w których szkodliwe bodźce pobudzają aktywność cyklooksygenazy, zwiększając wytwarzanie nadtlenu i prostaglandyn. Wiele danych wskazuje, że możliwy jest także ośrodkowy mechanizm działania przeciwbólowego NLPZ.

Kwas acetylosalicylowy hamuje również agregację płytek krwi. Nieodwracalne hamowanie cyklooksygenazy jest szczególnie wyraźne w płytkach krwi, ponieważ nie mogą one ponownie zsyntetyzować tego enzymu. Przypuszczalnie kwas acetylosalicylowy wywiera również inne działania hamujące na płytki krwi.

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Kodeina jest naturalnie występującym związkiem z grupy opioidów, zbliżonym budową chemiczną do morfiny (3-metylomorfina). Kodeina działa poprzez receptory opioidowe  $\mu$ , choć kodeina ma małe powinowactwo do tych receptorów. Podstawowe działanie farmakologiczne kodeiny jest uzależnione od jej metabolizmu do morfiny, stąd też kodeinę można określić jako prolek, ponieważ właściwa aktywność farmakologiczna kodeiny zależy od metabolitu kodeiny czyli morfiny. Proces O-demetylacji jest zależny od aktywności CYP2D6 - izoenzymu cytochromu P-450, który wykazuje polimorfizm genetyczny.

Tylko około 10% podanej doustnie dawki kodeiny jest metabolizowane do morfiny, stąd też kodeina wykazuje znacznie słabsze działanie przeciwbólowe niż morfina. Jej działanie przeciwbólowe wykorzystuje się w przypadkach kojarzenia z lekami z grupy NLPZ, z którymi wykazuje wyraźny synergizm, w tym z kwasem acetylosalicylowym. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocycyptywnego.

Morfina i jej pochodne wywierają działanie farmakologiczne łącząc się z receptorami opioidowymi ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), z których najważniejszą rolę odgrywa receptor  $\mu$ . Wiązanie z receptorem ma charakter stereoswoisty. W następstwie pobudzania receptorów opioidowych dochodzi do zmian wewnątrzkomórkowych stężeń cyklicznych nukleotydów (zmniejszenie stężenia cAMP wskutek hamowania cykazy adenylanowej) lub kumulacja cGMP. Morfina hamuje aktywność pobudzanej przez prostaglandyny grupy E cykazy adenylanowej, czym się tłumaczy obniżenie przez nią temperatury ciała, jak również nasilenie jej działania przeciwbólowego przez inhibitory cyklooksygenazy.

Kodeina wykazuje silne działanie przeciwkaszlowe wskutek depresyjnego wpływu na tzw. ośrodek kaszlu rdzenia przedłużonego. Mechanizm receptorowy tego działania nie został wyjaśniony. Kodeina łagodzi kaszel w dawkach subanalgetycznych i jest często stosowana jako lek przeciwkaszlowy.

Wyniki badań farmakologicznych wykazały, że leki z grupy NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy zwiększają działanie przeciwbólowe kodeiny w sposób synergistyczny, co jest wykorzystywane w mieszankach przeciwbólowych.

Ze względu na to, że mechanizm działania przeciwbólowego opioidów polega na m.in. na hamowaniu aktywności cykazy adenylanowej, której aktywność jest zwiększana poprzez prostaglandyny grupy E, stąd związki, które hamują wytwarzanie prostaglandyn (kwas acetylosalicylowy) zwiększają synergistycznie działanie opioidów poprzez pośredni wpływ na aktywność cykazy adenylanowej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwas acetylosalicylowy wchłania się z przewodu pokarmowego w 80-100%.

Pokarm nie zmniejsza dostępności biologicznej kwasu acetylosalicylowego, ale może wydłużyć czas wchłaniania.

Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego zastosowanego w postaci tabletki osiąga maksimum po 1-2 godzinach. Po zastosowaniu jednorazowej dawki utrzymuje się przez 3 do 6 godzin.

Kodeina i jej sole dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Po podaniu stężenie maksymalne we krwi pojawia się w ciągu 1 godziny.

### Dystrybucja

Około 33% kwasu acetylosalicylowego wiąże się z białkami, jeśli stężenie w surowicy wynosi 120 µg/ml. Stopień wiązania z białkami zależy od stężenia albumin; u zdrowych osób zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem tego stężenia.

Powstały po hydrolizie kwas salicylowy ulega szybkiej dystrybucji w całym organizmie.

Objętość dystrybucji kwasu salicylowego w stężeniu terapeutycznym wynosi około 0,15-0,2 l/kg mc. i zwiększa się wraz ze zwiększaniem stężenia w surowicy.

Biodostępność kodeiny wynosi około 50-55% na skutek procesu pierwszego przejścia przez wątrobę. Nie więcej niż 10% kodeiny występuje w osoczu w postaci związanej z białkiem. Kodeina charakteryzuje się kinetyką liniową. Objętość dystrybucji wynosi 3-4 l/kg mc. Kodeina przechodzi przez barierę krew-mózg, przez łożysko i w niewielkim stopniu do mleka.

### Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest hydrolizowany w osoczu do kwasu salicylowego. Kwas salicylowy jest sprzęgany w wątrobie do kwasu salicylurowego, glukuronidu fenolowego i acylowego oraz wielu innych metabolitów.

Metabolizm kodeiny zależy w dużym stopniu od procesu pierwszego przejścia przez wątrobę.

U człowieka w 80% kodeina jest sprzęgana z kwasem glukuronowym tworząc pochodną 6-glukuronidową. Tylko 10% kodeiny ulega O-demetylacji tworząc morfinę i taka sama ilość ulega biotransformacji do norkodeiny na skutek procesu N-demetylacji.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwasu acetylosalicylowego w osoczu wynosi około 2-3 godzin, a kwasu salicylowego około 6 godzin.

W przeciwieństwie do innych salicylanów, niezhydrolizowany kwas acetylosalicylowy nie kumuluje się w surowicy krwi po wielokrotnym podaniu.

Tylko około 1% doustnej dawki kwasu acetylosalicylowego wydala się z moczem w postaci niezhydrolizowanej, pozostała część wydalana jest z moczem w postaci kwasu salicylowego i jego metabolitów.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, po jednorazowym podaniu kwasu acetylosalicylowego 80-100% dawki wydalone jest z moczem w ciągu 24-72 godzin.

Wartość pH moczu wpływa na stopień wydalania kwasu salicylowego, który przy niskim pH moczu

ulega resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Stąd alkalizacja moczu, która zwiększa stopień zjonizowania cząsteczek salicylanów, jest jedną z metod przyspieszania ich eliminacji w przypadku zatrucia.

Okres półtrwania w fazie eliminacji kodeiny wynosi 2-4 godziny. Powstające metabolity kodeiny są wydalone z moczem i tylko śladowe ilości z kałem. Niewielka ilość leku niezmienionego metabolicznie wydalana jest z moczem (4-12%). Większość metabolitów (86%) wydalana się z moczem w ciągu 24 godzin od podania kodeiny, przede wszystkim jako pochodne kwasu glukuronowego.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### ***Właściwości mutagenne i zdolność do pobudzania wzrostu guzów***

Kwas acetylosalicylowy podawany szczurom przez 68 tygodni w ilości 0,5% karmy, nie działał rakotwórczo. W teście Amesa kwas acetylosalicylowy nie działał mutagennie, jednak w hodowli fibroblastów ludzkich powodował aberracje chromosomalne.

Kodeina jest klasyfikowana jako substancja, która nie wykazuje działania mutagennego. Wykonane badania na myszach i szczurach rakotwórczości długoterminowej wykazały, że kodeina nie wykazywała działania rakotwórczego. Kodeina podawana przez 2 lata powodowała istotne statystycznie obniżenie powstawania spontanicznych zmian nowotworowych, których pojawianie się zwiększa wraz z wiekiem zwierząt.

#### ***Toksyczny wpływ na reprodukcję***

W badaniach na zwierzętach kwas acetylosalicylowy wykazywał działanie teratogenne. Opisywano zaburzenia zagnieżdżenia się jaja, działanie embrio- i fetotoksyczne oraz trudności w uczeniu się u potomstwa, jeżeli lek został zastosowany przed porodem.

Kwas acetylosalicylowy hamował owulację u szczurów.

Badania związane ze stosowaniem kodeiny u zwierząt, patrz punkt 4.6.

Badania związane ze stosowaniem u ludzi, patrz punkt 4.6.

#### ***Toksyczność ostra***

W zatruciu ostrym kwasem acetylosalicylowym u zwierząt doświadczalnych występowały takie objawy zatrucia jak hiperwentylacja, hipertermia, drgawki, śpiączka, hiper- lub hipoglikemia, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, takie jak alkalozia oddechowa lub metaboliczna kwasica. Objawy zatrucia ostrego kodeiną u zwierząt doświadczalnych to drgawki, zwężone źrenice, ciężki oddech.

Ostre zatrucie kończące się zgonem może wystąpić po przyjęciu jednej dawki większej niż 10 g kwasu acetylosalicylowego u dorosłych i większej niż 4 g u dzieci.

Stężenia kwasu salicylowego w osoczu od 300 do 350 µg/ml mogą wywołać objawy zatrucia, a stężenia od około 400 do 500 µg/ml mogą prowadzić do stanów śpiączki kończących się zgonem.

#### ***Toksyczność przewlekła***

Kwas acetylosalicylowy oraz jego metabolity wywierają działanie miejscowo drażniące na błony śluzowe (działanie wrzodotwórcze, krwawienia z przewodu pokarmowego).

Jeżeli w obrębie przewodu pokarmowego występują wrzody, zwiększona możliwość krwawienia stwarza ryzyko poważnego krwotoku. Poza tymi działaniami niepożądanymi opisano również uszkodzenie nerek u zwierząt (martwica kanalików nerkowych, brodawek nerkowych, uszkodzenie kanalików proksymalnych, zwyrodnienia komórek rdzenia nerki), u których długotrwale lub doraźnie stosowano duże dawki kwasu acetylosalicylowego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicyna  
Skrobia ryżowa

#### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

#### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka polipropylenowa, w tekturowym pudełku.  
10 tabletek

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1348

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.1980 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



