

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## СОЛПАДЕїн

(SOLPADEINE)

### **Склад:**

*діючі речовини:* парацетамол, кофеїн, кодеїну фосфат гемігідрат;

1 таблетка містить 500 мг парацетамолу, 30 мг кофеїну, 8 мг кодеїну фосфату гемігідрату;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, калію сорбат, повідон, тальк, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* Білі таблетки капсулоподібної форми, розміром 8,4 × 15,8 мм, з тисненням «S» з одного боку, гладкі з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Анальгетики та антипіретики. Код АТХ N02B E51.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Парацетамол чинить знеболювальну і жарознижувальну дію внаслідок селективного пригнічення синтезу простагландинів у центральній нервовій системі (ЦНС). Завдяки цьому парацетамол підходить для пацієнтів, для яких периферійне інгібування простагландинів є небажаним, наприклад, якщо в анамнезі наявні шлунково-кишкові кровотечі, або для пацієнтів старшого віку. Кофеїн збільшує ефективність знеболювальної дії парацетамолу. Кодеїн є опіоїдним анальгетиком центральної дії. Після метаболізму печінковим ферментом CYP2D6 чинить знеболювальну, протикашльову та протипроносну дію.

*Фармакокінетика.*

Парацетамол швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і надходить до тканин організму. Зв'язування з білками є мінімальним. Метаболізується в печінці та виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Період напіввиведення з плазми становить близько 2,3 години.

Кофеїн швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та розповсюджується по організму. Майже повністю метаболізується в печінці, метаболіти виводяться нирками. Період напіввиведення з плазми становить близько 4,9 години.

Максимальна концентрація кодеїну в плазмі крові після перорального прийому досягається приблизно через 1 годину та становить 100–300 нг/мл при прийомі в терапевтичних дозах. Період напіввиведення з плазми становить близько 3–4 годин. Метаболізується печінковим ферментом CYP2D6 до морфіну і норкодеїну та інших метаболітів. Люди, що є гетерозиготними по алелі CYP2D6\*2A класифікуються як люди з надшвидким метаболізмом кодеїну, у яких швидкість метаболізму кодеїну до морфіну є підвищеною, що може викликати симптоми отруєння опіоїдами. Приблизно 86 % пероральної дози кодеїну та його метаболітів виділяється з сечею протягом 24 годин.

Комбінація діючих речовин в препараті не впливає на біодоступність парацетамолу.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Головний біль; мігрень; біль у спині; невралгія; біль у м'язах; м'язово-скелетний біль; ішіас; зубний біль; біль після видалення зуба та стоматологічних процедур; біль, пов'язаний із синуситами; біль у горлі; періодичний біль під час менструації; біль, асоційований із гарячкою.

### ***Протипоказання.***

Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, гострий гепатит, бронхіальна астма, пригнічення дихання, травма голови, підвищений внутрішньочерепний тиск, період після операції на жовчовивідних шляхах, вроджена гіпербілірубінемія, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, алкоголізм, захворювання крові, виражена анемія, лейкопенія, стани підвищеного збудження, порушення сну, тяжка артеріальна гіпертензія, органічні захворювання серцево-судинної системи (у тому числі атеросклероз), декомпенсована серцева недостатність, порушення серцевої провідності, ішемічна хвороба серця, глаукома, епілепсія, гіпертиреоз, тяжкий атеросклероз, схильність до спазму судин, тромбоз, тромбофлебіт, гострий панкреатит; гіпертрофія міхурової залози, цукровий діабет, одночасне застосування разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО, підвищена чутливість до опіоїдних аналгетиків та до будь-якого з компонентів препарату.

Надшвидкий метаболізм CYP2D6 підвищує ризик розвитку отруєння опіоїдами навіть при застосуванні препарату в дозах, що зазвичай рекомендуються. Загальними симптомами отруєння опіоїдами є сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе

дихання, звуження зіниць, нудота, блювання, констипація та відсутність апетиту. В тяжких випадках може розвинутиися недостатність кровообігу та дихальної діяльності, що може загрожувати життю та в поодиноких випадках призводити до летального наслідку.

Літній вік.

Протипоказано пацієнтам, які приймають трициклічні антидепресанти або бета-блокатори.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Спричинена вмістом парацетамолу.* Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при одночасному застосуванні з метоклопрамідом та домперидоном і зменшуватися при застосуванні з холестираміном. Парацетамол підвищує рівень ацетилсаліцилової кислоти та хлорамфеніколу в плазмі. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений тривалим регулярним застосуванням парацетамолу з підвищенням ризику кровотечі. Періодичний прийом не дає значного ефекту. Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу. Антисудомні препарати (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), що стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти. Пробенецид впливає на виведення та концентрацію парацетамолу в плазмі крові. Парацетамол може знижувати біодоступність ламотриджину з потенційним зниженням його ефекту у зв'язку з можливою індукцією його метаболізму в печінці. При одночасному прийомі парацетамолу та зидовудину підвищується ризик нейтропенії. Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Слід з обережністю застосовувати парацетамол одночасно з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціювався з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком як наслідком піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Парацетамол знижує ефективність діуретиків. Не застосовувати одночасно з алкоголем.

*Спричинена вмістом кодеїну.* Кодеїн може пригнічувати вплив метоклопраміду та домперидону на шлунково-кишкову перистальтику. Кодеїн посилює ефекти засобів, що пригнічують центральну нервову систему (включаючи алкоголь, анестетики, снодійні лікарські засоби, седативні препарати, трициклічні антидепресанти, фенотіазинові транквілізатори). Опіюїдні анальгетики можуть взаємодіяти з інгібіторами MAO, що може бути причиною виникнення серотонінового синдрому.

*Спричинена вмістом кофеїну.* Кофеїн посилює ефект (покращує біодоступність) анальгетиків-антипіретиків, потенціює ефекти похідних ксантину, психостимулюючих засобів. Кофеїн знижує ефект опіюїдних анальгетиків, анксиолітиків, снодійних і седативних засобів, є антагоністом засобів для наркозу та інших препаратів, що пригнічують ЦНС, конкурентним антагоністом препаратів аденозину, АТФ. При одночасному застосуванні кофеїну з ерготаміном покращується всмоктування ерготаміну ШКТ, з тиреотропними засобами – підвищується тиреоїдний ефект. Кофеїн знижує концентрацію літію в крові. Циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид

посилюють дію кофеїну.

### **Особливості застосування.**

Перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Не перевищувати встановленої дози. У разі передозування слід негайно звернутися до лікаря.

Препарат містить парацетамол. Не слід застосовувати одночасно інші препарати, що містять парацетамол або кодеїн. Одночасне застосування з іншими препаратами, що містять парацетамол, може призводити до передозування. Парацетамол може бути гепатотоксичним у дозах, що перевищують 6–8 г на добу. Пошкодження печінки може розвинутиися і при значно менших дозах при одночасному впливі алкоголю, індукторів ферментів печінки або інших гепатотоксичних лікарських засобів. Передозування парацетамолу може викликати печінкову недостатність, що може призводити до необхідності пересаджування печінки або до летального наслідку.

Якщо симптоми захворювання залишаються або погіршуються, слід проконсультуватися з лікарем.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки або нирок перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Захворювання печінки підвищують ризик ураження печінки парацетамолом. Слід враховувати, що у хворих з алкогольним ураженням печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Повідомлялось про випадки порушень функції печінки/печінкову недостатність у пацієнтів зі зниженим рівнем глутатіону, зокрема у пацієнтів, які були виснажені, у хворих на анорексію та хворих з низьким індексом маси тіла або у пацієнтів, які зловживали алкоголем.

Не слід приймати препарат більше ніж 3 доби, якщо інше не рекомендовано лікарем.

Препарат може впливати на результати визначення вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

У пацієнтів із захворюваннями, що супроводжуються зниженням рівня глутатіону, такими як сепсис, при прийомі парацетамолу може підвищитися ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене або затруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) як наслідку піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Пацієнтам з обструктивними захворюваннями шлунково-кишкового тракту або гострими

абдомінальними станами перед застосуванням препарату необхідно проконсультуватися з лікарем. Пацієнтам з холецистектомією в анамнезі перед застосуванням препарату необхідно проконсультуватися з лікарем, оскільки є ризик виникнення гострого панкреатиту.

Кодеїн перетворюється у печінці у морфін за допомогою ферменту CYP2D6. У разі дефіциту або повної відсутності в організмі цього ферменту, адекватного аналгетичного ефекту не буде. Однак якщо пацієнт є «швидким» або «надшвидким метаболізатором» кодеїну, існує підвищений ризик розвитку опіоїдної токсичності, навіть при застосуванні препарату у звичайних дозах (див. розділ «Протипоказання»).

Тривалий або надмірний прийом кодеїну може призводити до виникнення залежності. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам при станах, що можуть бути погіршені застосуванням опіоїдів, зокрема при депресії, захворюваннях органів дихання.

Під час лікування препаратом слід уникати надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн (наприклад кави, чаю), оскільки це може спричинити посилення побічних ефектів кофеїну, таких як запаморочення, підвищена збудливість, безсоння, неспокій, тривожність, роздратованість, головний біль, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і прискорене серцебиття.

Слід проінформувати лікаря про прийом препаратів, що містять кодеїн, а також таких препаратів як метоклопрамід або домперидон, лікарських засобів, що застосовуються проти нудоти та блювання.

Перед застосуванням препарату необхідно повідомити лікаря у разі прийому снодійних, седативних лікарських засобів, нейролептиків або алкоголю.

Препарат містить кармоїзин (E 122), що може спричинити алергічні реакції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Не застосовувати у період вагітності. Це, зокрема, стосується і застосування препарату жінкою під час пологів через можливе виникнення дихальної недостатності у дитини.

Безпека застосування препарату вагітними стосовно його впливу на розвиток плода не вивчена і його застосування слід уникати через можливе збільшення ризику спонтанного переривання вагітності за рахунок вживання кофеїну.

Не застосовувати препарат під час годування груддю. У жінок з надшвидким метаболізмом кодеїну, які годують груддю, можуть виникати підвищені рівні морфіну в крові та у грудному молоці. Токсичний вплив морфіну може призвести до підвищеної сонливості, артеріальної гіпотензії, утруднення дихання та харчування у дітей. У тяжких випадках може розвинути дихальна недостатність, у тому числі з летальним наслідком.

Дані щодо впливу препарату на фертильність відсутні.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Враховуючи, що при застосуванні препарату у хворих можуть виникнути побічні реакції (сонливість, запаморочення, збудження), на період прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та від виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначений для перорального застосування.

*Дорослі (пацієнти віком від 18 років):* по 1-2 таблетки кожні 4-6 годин у разі необхідності, але не частіше ніж через 4 години. Приймати не більше 8 таблеток на добу. Не приймати більше 3 днів без консультації з лікарем. Слід приймати мінімальну кількість препарату, що дає змогу досягти необхідного ефекту.

### ***Діти.***

Не застосовують препарат дітям (віком до 18 років), оскільки непередбачуваний метаболізм кодеїну у дітей збільшує ризик опіоїдної токсичності.

### ***Передозування.***

При довготривалому застосуванні високих доз препарату можливі апластична анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія. При прийомі високих доз можливі порушення з боку ЦНС (запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації та уваги, безсоння, тремор, нервозність, занепокоєння), з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз).

У разі передозування можливі підвищене потовиділення, психомоторне збудження або пригнічення ЦНС, сонливість, порушення свідомості, порушення серцевого ритму, тахікардія, тремор, гіперрефлексія, судоми.

*Симптоми передозування парацетамолом.* Передозування парацетамолу може призводити до печінкової недостатності, що може потребувати пересадки печінки або призвести до летального наслідку. Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 8-15 г парацетамолу в залежності від маси тіла пацієнта, та у дітей, що прийняли більше 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів з факторами ризику (тривале лікування карбамазепіном, фенобарбітоном, фенітоїном, примідоном, рифампіцином, звіробоем або іншими лікарськими засобами, що індукують ферменти печінки; регулярний прийом надмірних кількостей етанолу; глутатіонова кахексія (розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голод, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

Симптоми передозування у перші 24 години: блідість, нудота, блювання, анорексія та абдомінальний біль. Ураження печінки може стати явним через 12-48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати до енцефалопатії, крововиливів, гіпоглікемії, коми та мати летальний наслідок. Гостра ниркова недостатність з гострим некрозом канальців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією,

протеїнурією і розвинутися навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначалися також серцева аритмія та панкреатит.

При тривалому застосуванні препарату у великих дозах з боку органів кровотворення може розвинутися: апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз, з боку ЦНС – запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз).

При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням або можуть не відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів. Концентрацію парацетамолу в плазмі крові потрібно вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Доречність вживання активованого вугілля для зниження рівня всмоктування парацетамолу у шлунково-кишковому тракті є спірною. Специфічний антидот N-ацетилцистеїн необхідно застосовувати протягом 8-15 годин після передозування парацетамолу, однак позитивний ефект спостерігався навіть при пізнішому вживанні. При необхідності пацієнту слід вводити N-ацетилцистеїн внутрішньовенно згідно зі встановленими рекомендаціями щодо дозування. При відсутності блювання можна застосовувати метіонін перорально як відповідну альтернативу у віддалених районах поза лікарню.

*Симптоми передозування кодеїном.* Передозування кодеїном в першій фазі характеризується нудотою та блюванням. Гостре пригнічення дихального центру може спричинити ціаноз, сповільнене дихання, сонливість, атаксію, рідше – набряк легень. Можливе пригнічення дихання, виникнення міозу, судом, колапсу та затримки сечовиділення. Можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну.

Терапія при передозуванні кодеїном включає загальні симптоматичні та підтримуючі дії, в тому числі забезпечення доступу свіжого повітря та контроль за життєво важливими функціями організму, показано промивання шлунку та очищення кишечника. У разі застосування більше 350 мг кодеїну дорослим або більше 5 мг/кг маси тіла дітям прийом активованого вугілля доцільний протягом першої години. За умови появи коми або пригнічення дихання застосовують специфічний антидот – налоксон – та спостерігають за хворим щонайменше 4 години після застосування або щонайменше 8 годин до повного вивільнення препарату. Тяжке пригнічення функцій центральної нервової системи потребує застосування кисню, проведення штучної вентиляції легень.

При передозуванні кодеїну можливі наслідки, які можуть бути частиною токсичного впливу надмірних доз парацетамолу на печінку. У разі передозування необхідно негайно звернутися до лікаря, навіть якщо симптоми передозування відсутні.

*Передозування кофеїном.* Передозування кофеїном може спричинити епігастральний біль, блювання, діурез, прискорене дихання, припливи, тахікардію або серцеву аритмію, порушення роботи шлунково-кишкового тракту, стимуляцію центральної нервової системи (безсоння, занепокоєння, збудження, тривога, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, тремор, судоми, запаморочення, дратівливість, стан афекту, незв'язність думок і мовлення, психомоторне збудження або періоди невтомності). Клінічно важливі симптоми передозування кофеїну пов'язані також із ураженням печінки парацетамолом.

Терапія при передозуванні кофеїном: необхідно промити шлунок, провести оксигенотерапію.

Специфічного антидоту для лікування передозування кофеїном не існує, проте як підтримуючий захід призначають антагоністи бета-адренорецепторів для протидії виникненню кардіотоксичних ефектів, при судомах – приймати діазепам. Симптоматична терапія.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції залежать від дози та індивідуального метаболізму пацієнта.

За час постмаркетингових досліджень спостерігалися нижчезазначені рідкісні побічні реакції (частота виникнення –  $<1/10000$ ) або побічні реакції з невідомою частотою:

*Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія, сульфгемоглобінемія і метгемоглобінемія, ціаноз, задишка, гіпоглікемічна кома, гемолітична анемія, лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія. Припинити прийом препарату і одразу повідомити лікаря у разі виникнення незрозумілих синців або кровотечі.

*Порушення з боку імунної системи:* анафілаксія, анафілактичний шок, мультиформна ексудативна еритема, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), реакції гіперчутливості на шкірі, включаючи висипання на шкірі, ангіоедему, синдром Стівенса – Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини:* еритематозний висип, кропив'янка, свербіж, крововиливи, пітливість, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, пурпура.

*Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до аспірину та до інших НПЗЗ.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки (у тому числі підвищення активності печінкових ферментів, гепатонекроз, печінкова недостатність, жовтяниця).

*Порушення з боку центральної нервової системи:* підвищена збудливість, запаморочення, тремор, парестезії, неспокій, тривожність, посилення головного болю за умови тривалого застосування препарату, сонливість, безсоння, роздратованість, прискорене серцебиття.

*Психічні порушення:* психомоторне збудження і порушення орієнтації, відчуття страху, сплутаність свідомості, ейфорія, дисфорія, депресія, галюцинації, седативний стан, у разі тривалого застосування у високих дозах можливий розвиток залежності.

*Порушення з боку травного тракту:* дискомфорт і біль у животі, печія, запор, нудота, блювання, диспепсія, сухість у роті, гострий панкреатит у пацієнтів з холецистектомією в анамнезі.

*З боку серця:* підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття, біль у серці, брадикардія, тахікардія, аритмія, артеріальна гіпотензія.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* затримка сечовипускання, ниркова коліка.



*Порушення метаболізму та харчування:* метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком з частотою «невідомо» (не можна оцінити за наявними даними).

*Інші:* загальна слабкість, міоз, гіпоглікемія.

#### Опис окремих побічних реакцій

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідку піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати внаслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

В результаті одночасного прийому препарату в рекомендованих дозах з продуктами, що містять кофеїн, підвищені дози кофеїну, що виникають в результаті цього, можуть посилити можливі побічні ефекти, зумовлені кофеїном, такі як безсоння, неспокій, тривога, роздратованість, головний біль, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і прискорене серцебиття.

#### **Термін придатності.**

5 років.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 12 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед, Ірландія/GlaxoSmithKline Dungarvan Limited, Ireland.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Нокбрек, Дангарван, графство Уотерфорд, Ірландія/Knockbrack, Dungarvan, Co. Waterford, Ireland.