

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACHIDOL 500 mg/30 mg granulato effervescente
TACHIDOL 500 mg/30 mg compresse effervescenti
TACHIDOL 500 mg/30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene: paracetamolo 500 mg e codeina fosfato 30 mg.
Ogni compressa effervescente contiene: paracetamolo 500 mg e codeina fosfato 30 mg.
Ogni compressa rivestita con film: paracetamolo 500 mg e codeina fosfato 30 mg.

Eccipienti con effetti noti:

granulato effervescente: maltitolo, sodio e aspartame
compresse effervescenti: sorbitolo, sodio e aspartame
compresse rivestite con film: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato effervescente

Granulato bianco.

Compresse effervescenti

Compressa di colore bianco-biancastro, rotonda con linea divisoria su un solo lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compresse rivestite con film

Compresse di colore bianco-biancastro, di forma allungata con linea divisoria su un solo lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La combinazione paracetamolo e codeina è indicata nel trattamento sintomatico del dolore da moderato a severo che non risponde al trattamento con analgesici non-oppioidi utilizzati da soli.

Codeina è indicata nei pazienti di età superiore ai 12 anni per il trattamento del dolore moderato acuto che non è adeguatamente controllato da altri analgesici come il paracetamolo o l'ibuprofene (da solo).

Posologia e modo di somministrazione Il farmaco non deve essere assunto per più di 3 giorni. Se il dolore non migliora dopo 3 giorni, parlare con il medico per un consiglio.

Tachidol non deve essere assunto da bambini di età inferiore ai 12 anni, a causa del rischio di gravi problemi respiratori.

BUSTINE

ADULTI E BAMBINI AL DI SOPRA DEI 12 ANNI: 1-2 bustine secondo necessità, fino a 3 volte al giorno.

Tachidol granulato effervescente va sciolto in mezzo bicchiere d'acqua ed assunto ad intervalli di almeno 4 ore.

COMPRESSE EFFERVESCENTI

ADULTI E BAMBINI AL DI SOPRA DEI 12 ANNI: 1 - 2 compresse effervescenti secondo necessità, fino a 3 volte al giorno.

Tachidol compresse effervescenti va assunto ad intervalli di almeno 4 ore.

Le compresse effervescenti devono essere sciolte in un bicchiere d'acqua.

COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

ADULTI E BAMBINI AL DI SOPRA DEI 12 ANNI: 1-2 compresse secondo necessità, fino a 3 volte al giorno.

Tachidol compresse rivestite con film va assunto ad intervalli di almeno 4 ore.

Popolazione pediatrica

Bambini di età inferiore ai 12 anni

Codeina non deve essere usata nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa del rischio di tossicità da oppioidi in ragione del variabile e imprevedibile metabolismo della codeina in morfina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Bambini di età inferiore a 12 anni.

Pazienti affetti da grave anemia emolitica.

Grave insufficienza epatocellulare e patologie epatiche in fase attiva.

Insufficienza respiratoria.

Soggetti affetti da fenilchetonuria (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici (fino a 18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno a causa di un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza (vedere il paragrafo 4.6)

Nelle donne durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Nei pazienti per i quali è noto che sono metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare un'epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue (paracetamolo) o dipendenza (codeina).

In caso di reazioni allergiche si deve sospendere la somministrazione.

Nelle persone anziane l'uso prolungato degli alcaloidi dell'oppio può aggravare una preesistente patologia (cerebrale, vescicale, ecc.).

La somministrazione prolungata di codeina o a dosaggi superiori a quelli terapeutici può portare a dipendenza fisica e psicologica e sindrome da astinenza a seguito di un'improvvisa interruzione della somministrazione che può essere osservata sia nei pazienti sia nei neonati nati da madri codeina-dipendenti. Deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza o con storia di dipendenza da oppioidi, e devono essere prese in considerazione terapie antalgiche alternative.

Anziani

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di effetti indesiderati associati all'uso di oppioidi, come depressione respiratoria e costipazione. Per i pazienti anziani è raccomandata una dose iniziale inferiore alla dose abituale per gli adulti. I pazienti anziani hanno anche una maggiore probabilità di uso di farmaci concomitanti, e ciò aumenta il rischio di interazioni farmacologiche.

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) o epatica. In tali casi è consigliabile distanziare le dosi di almeno 8 ore.

Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcol (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

È opportuno, per la presenza di codeina, non assumere bevande alcoliche; la codeina può provocare aumento dell'ipertensione intracranica.

Effetti di classe degli oppioidi

Effetti sul sistema nervoso centrale

Gli effetti degli oppioidi sul sistema nervoso centrale possono causare depressione respiratoria grave e potenzialmente fatale.

Gli effetti depressivi degli oppioidi sul sistema nervoso centrale, tra cui la depressione respiratoria e la sedazione, devono essere considerati in caso di accertata o sospetta patologia intracranica, come trauma cranico o altre lesioni intracraniche. Questi effetti sul sistema nervoso centrale possono anche complicare la valutazione neurologica.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela nei pazienti con epilessia, a causa della loro capacità di abbassare la soglia convulsiva.

L'uso prolungato di analgesici, inclusi gli oppioidi, aumenta il rischio di cefalea da abuso di farmaci.

La terapia con oppioidi, in particolare l'uso cronico, può indurre iperalgesia in alcuni individui.

L'uso concomitante di alcol e codeina può potenziare la depressione del sistema nervoso centrale: l'assunzione di alcol durante il trattamento con Tachidol non è raccomandato.

Effetti gastrointestinali

La costipazione è un effetto indesiderato della terapia con oppioidi e richiede un monitoraggio della funzione intestinale.

Nausea e vomito sono inoltre effetti indesiderati della terapia con oppioidi, difficilmente i pazienti possono sviluppare tolleranza. La somministrazione di oppioidi può nascondere i sintomi di condizioni addominali acute. Si ritiene che alcuni oppioidi, tra cui la morfina, aumentino la pressione dello sfintere di Oddi, sebbene questo effetto non sia stato stabilito in modo definito. Per tale motivo, occorre cautela in caso di malattia delle vie biliari, come la pancreatite e la colelitiasi.

Effetti respiratori

Gli oppioidi provocano depressione respiratoria a causa dei loro effetti depressivi sul sistema nervoso centrale. Il rischio di depressione respiratoria può essere aumentato dall'uso concomitante di farmaci e da fattori farmacogenetici.

Tachidol deve essere usato con cautela nei pazienti con asma. Gli oppioidi, in particolare la morfina e i suoi derivati, possono provocare il rilascio di istamina.

In presenza di tosse che produce catarro, la codeina può impedirne l'espettorazione.

Effetti dermatologici

Il prurito è un effetto indesiderato della terapia con oppioidi.

Effetti ormonali

Gli oppioidi possono causare una riduzione dei livelli di ormoni e devono essere usati con cautela nei pazienti con disturbi ormonali.

Effetti immunologici

Alcuni oppioidi, tra cui la morfina, possono avere un effetto inibitorio sulla funzione immunologica. Il significato clinico di questo effetto non è definito.

Effetti muscoloscheletrici

Durante la terapia con oppioidi possono verificarsi rigidità muscolare e mioclono.

Effetti urogenitali

Gli oppioidi possono causare ritenzione urinaria riducendo il tono della muscolatura liscia della vescica e la consapevolezza della distensione della vescica, ed inibendo il riflesso della minzione.

Pertanto, gli oppioidi devono essere usati con cautela nei pazienti con stenosi uretrale o ipertrofia prostatica.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Pazienti con ipovolemia o ipotensione che ricevono oppioidi devono essere monitorati per i potenziali effetti emodinamici.

Tolleranza

Con l'uso prolungato di oppioidi può verificarsi riduzione dell'efficacia analgesica, o tolleranza. La tolleranza crociata tra gli oppioidi non è completa e la tolleranza può svilupparsi a gradi diversi per oppioidi diversi.

Nei pazienti che hanno subito l'asportazione della colecisti, la codeina può indurre dolore addominale biliare o pancreatico acuto, generalmente associato con anomalie nei test di laboratorio, indicative di spasmo dello sfintere di Oddi.

Usare con cautela nei soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare Tachidol a qualsiasi altro farmaco (vedere anche il paragrafo 4.5.).

Tachidol granulato effervescente contiene:

- maltitolo: pazienti affetti da rari problemi ereditari d'intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale;
- 12,3 mmoli (282,9 mg) di sodio per bustina equivalente al 14% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto;
- aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso a chi è affetto da fenilchetonuria (vedere il paragrafo 4.3) Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Tachidol compresse effervescenti contiene:

- sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.
- 15,2 mmoli (349 mg) di sodio per compressa effervescente equivalente al 17,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso a chi è affetto da fenilchetonuria (vedere il paragrafo 4.3). Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Tachidol compresse rivestite con film contiene:

lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o dal malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Metabolizzatori ultrarapidi e intossicazione da morfina-Metabolismo CYP2D6

La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, suo metabolita attivo.

Se un paziente ha una carenza o gli manca completamente questo enzima un sufficiente effetto analgesico non sarà ottenuto. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore vasto o ultrarapido vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosi comunemente prescritte.

Questi pazienti convertono codeina in morfina rapidamente con conseguente incremento dei livelli sierici di morfina attesi.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respirazione superficiale, pupilla miotica, nausea, vomito, costipazione e mancanza di appetito. Nei casi più gravi questo può comprendere sintomi di depressione respiratoria e circolatoria, che può essere pericolosa per la vita e molto raramente fatale.

Le stime di prevalenza di metabolizzatori ultrarapidi in diverse popolazioni sono riassunti di seguito:

Popolazione	Prevalenza%
Africani/Etiopi	29%
Africani Americani	3,4% a 6,5%
Asiatici	1,2% a 2%
Caucasici	3,6% a 6,5%
Greci	6,0%
Ungheresi	1,9%
Nord Europei	1-2%

Uso post-operatorio nei bambini

In letteratura sono stati riportati casi in cui la codeina, somministrata a bambini post-intervento di tonsillectomia e/o adenoidectomia per l'apnea ostruttiva del sonno, ha indotto a rari, ma pericolosi per la vita, eventi avversi tra cui la morte (vedere anche paragrafo 4.3). Tutti i bambini hanno ricevuto dosi di codeina che erano all'interno dell'intervallo di dose appropriato; tuttavia vi erano evidenze che questi bambini fossero ultra-rapidi o forti metabolizzatori nella loro capacità di metabolizzare codeina in morfina.

Bambini con funzione respiratoria compromessa

La codeina non è raccomandata per l'uso nei bambini nei quali la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui disturbi neuromuscolari, condizioni cardiache o respiratorie gravi, infezioni delle alte vie

respiratorie o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da morfina.

Rischio dall'uso concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Tachidol e farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se è stata presa la decisione di prescrivere Tachidol insieme a medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato informare i pazienti e i loro familiari di tener conto di questi sintomi (vedere sezione 4.5).

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico. La somministrazione concomitante di farmaci che aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare un aumento della biodisponibilità del prodotto.

La somministrazione concomitante di colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

L'assunzione contemporanea di paracetamolo e cloramfenicolo può indurre un aumento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di elevarne la tossicità.

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

Nel corso di terapie con anticoagulanti orali si possono verificare modifiche dell'INR, che possono portare a modificare il dosaggio assunto.

Farmaci induttori delle monoossigenasi

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimmide, fenobarbital, carbamazepina). Lo stesso vale nei casi di etilismo e nei pazienti trattati con zidovudina.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

Probenecid

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glicuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

Salicilamide

La salicilammide può prolungare l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) del paracetamolo.

Associazioni controindicate

- agonisti e antagonisti della morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)
in funzione del ridotto effetto analgesico dovuto al blocco competitivo dei recettori, con rischio di insorgenza di sindrome da rigetto
- alcool

l'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici morfiniti. Lo stato di ridotta allerta può rendere pericoloso guidare e usare macchinari

- Naltrexone

Vi è un rischio di ridotto effetto analgesico. Il dosaggio dei derivati della morfina deve essere aumentato se necessario.

Associazioni da valutare

- Altri analgesici agonisti della morfina (alfentanil, destromoramide, destropropossifene, fentanyl, diidrocodeina, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo), farmaci antitussivi morfino-simili (destrometorfano, noscapina, folcodina), farmaci morfiniti soppressori della tosse (codeina, etimorfina), barbiturici, metadone
Aumentato rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.
- Altri farmaci ad azione sedativa: derivati della morfina (analgesici, soppressori della tosse e trattamenti di sostituzione), neurolettici, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (meprobamato), ipnotici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mirtazapina, mianserina, trimipramina), antistaminici H1 ad azione sedativa, farmaci antipertensivi ad azione centrale, baclofene e talidomide. Si può verificare sedazione, aumento dell'azione depressiva a livello centrale. Lo stato di vigilanza alterato può rendere pericoloso guidare o usare macchinari (vedere 4.7).
- Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati: L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

Anticolinergici

La somministrazione concomitante di anticolinergici con oppioidi, tra cui la codeina, può aumentare l'inibizione della funzione intestinale e aumentare il rischio di stasi intestinale.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale del paracetamolo. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile. Nelle pazienti in gravidanza, la posologia raccomandata e la durata del trattamento devono essere strettamente osservate.

L'uso materno di codeina nel terzo trimestre è stato associato con sindrome neonatale caratterizzata da sintomi da astinenza da oppioidi che includono irrequietezza, pianto eccessivo, tremori, ipertonìa, tachipnea, ipertensione, vomito e diarrea.

Per quanto attiene la presenza di codeina, se il farmaco è assunto al termine della gravidanza, vanno tenute in considerazione le sue caratteristiche morfonomimetiche (rischio teorico di depressione respiratoria nei neonati in caso di assunzione di alte dosi prima della nascita, rischio di sindrome di astinenza in caso di somministrazione cronica al termine della gravidanza).

Nella pratica clinica, sebbene in alcuni casi campione sia stato dimostrato un incremento del rischio di malformazioni cardiache, la maggior parte degli studi epidemiologici escludono il rischio di malformazioni.

Studi condotti su animali hanno dimostrato un effetto teratogeno.

Allattamento

Codeina non deve essere usata durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

La codeina passa nel latte materno.

Alle normali dosi terapeutiche codeina e il suo metabolita attivo possono essere presenti nel latte materno a dosi molto basse ed è improbabile che possa influenzare negativamente il lattante. Tuttavia, se il paziente è un ultra-rapido metabolizzatore del CYP2D6, livelli più elevati di metabolita attivo, morfina, possono essere presenti nel latte materno e in rarissimi casi, possono provocare sintomi di tossicità da oppioidi nel neonato, che possono essere fatali.

E' stato riportato un caso di intossicazione da morfina in un neonato allattato al seno materno la cui madre era una metabolizzatrice ultra-rapida trattata con codeina a dosi terapeutiche.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il prodotto può causare sonnolenza ed è pertanto consigliabile astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso del paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi i casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica.

A dosi terapeutiche, gli effetti indesiderati correlati alla codeina sono paragonabili a quelli degli altri oppioidi, sebbene siano più rari e più modesti.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di TACHIDOL organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Sono state utilizzate le seguenti scale di valori di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia ¹ , leucopenia ¹ , anemia ¹ agranulocitosi ¹ , neutropenia ^{1,2}
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Shock anafilattico ¹ reazione da ipersensibilità ²
Disturbi psichiatrici	Non nota	Disforia ² , euforia ² , allucinazione ^{1,2} , abuso di farmaci ^{1,2} dipendenza da droghe ^{1,2}
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Sonnolenza ^{1,2} , sedazione ² , mioclono ^{1,2} , parestesia ^{1,2} , sincope ^{1,2} , tremore ^{1,2}
Patologie dell'occhio	Non nota	Miosi ²
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Vertigini ^{1,2}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Edema della laringe ¹ , depressione respiratoria ^{1,2} , broncospasmo ² , dispnea ^{1,2}
Patologie gastrointestinali	Non nota	Reazione gastrointestinale ¹ , stipsi ² , nausea ² , vomito ² , sindrome addominale acuta ² (di tipo biliare o pancreatico, che suggeriscono spasmo dello sfintere di Oddi*), pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite ¹ , colica biliare ^{1,2}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Eritema multiforme ¹ , sindrome di Stevens Johnson ¹ , necrolisi epidermica ¹ , angioedema ¹ , prurito ² , orticaria ² , eruzione cutanea ²
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale acuta ¹ , nefrite interstiziale ¹ , ematuria ¹ , anuria ¹ , ritenzione urinaria ²
Esami diagnostici	Non nota	Prove di funzionalità epatica alterate ¹ , INR aumentato ^{1,2} , IRN diminuito ^{1,2}

⁽¹⁾ Effetti indesiderati correlati al paracetamolo

⁽²⁾ Effetti indesiderati correlati alla codeina

* in particolare nei pazienti che sono stati sottoposti a colecistectomia

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

In caso di sovradosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

A dosaggi superiori a quelli terapeutici vi è un rischio di dipendenza e sindrome da astinenza a seguito di un'improvvisa interruzione della somministrazione che può essere osservata sia nei pazienti sia nei neonati nati da madri codeina-dipendenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Paracetamolo

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica e nei pazienti che ricevono induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

L'intossicazione acuta si manifesta con nausea, vomito, anoressia, pallore, dolori addominali, malessere, sudorazione: tali sintomi compaiono in genere entro le prime 24 ore.

Il paracetamolo, assunto in dosi elevate di gran lunga superiori a quelle comunemente consigliate, può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte.

Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3-4 giorni.

Misure di emergenza:

- Ospedalizzazione immediata
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto l'N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa od orale, se possibile entro 8 ore dall'ingestione. L'N-acetilcisteina può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
La posologia è di 150 mg/kg/e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, cioè un totale di 300 mg/kg in 20 ore.
- Trattamento sintomatico

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

Codeina

Al fine di evitare il rischio di sovradosaggio o di effetti indesiderati gravi, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano oppioidi o altri depressori del sistema nervoso centrale.

Segnali negli adulti:

i sintomi sono rappresentati da depressione acuta dei centri respiratori (cianosi, ridotta funzionalità respiratoria), sonnolenza, rash, prurito, vomito, atassia, edema polmonare (raro).

Segnali nei bambini (dose tossica: 2 mg/kg come singola dose):

ridotta funzionalità respiratoria, arresto respiratorio, miosi, convulsioni, segnali di rilascio di istamina: rossore facciale e gonfiore, orticaria, collasso, ritenzione urinaria.

Misure di emergenza:

- Ventilazione assistita
- Somministrazione di naloxone.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, alcaloidi naturali dell'oppio

Codice ATC: N02AA59

La codeina è un analgesico ad azione centrale debole. Codeina esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi μ , anche se la codeina ha una bassa affinità per questi recettori, e il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. Codeina, in particolare in combinazione con altri analgesici come paracetamolo, ha dimostrato di essere efficace nel dolore nocicettivo acuto.

L'associazione paracetamolo-codeina possiede un'attività antalgica superiore a quella dei suoi componenti presi singolarmente, con un effetto nettamente più prolungato nel tempo. La loro azione è sinergica in quanto il paracetamolo agisce sui meccanismi biochimici centrali e periferici del dolore, mentre la codeina interagisce con i recettori oppioidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo e la codeina hanno caratteristiche farmacocinetiche sovrapponibili e caratterizzate da un rapido assorbimento intestinale e da una totale biodisponibilità, da una scarsa affinità per le proteine plasmatiche ed un'altrettanto rapida distribuzione nei tessuti. Il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico e l'escrezione, prevalentemente urinaria, si completa entro 24 ore. Anche la codeina viene metabolizzata dal fegato ed escreta con le urine principalmente sotto forma di metaboliti inattivi glucuroconiugati.

La codeina attraversa la barriera fetoplacentare e passa nel latte materno.

Gruppi speciali di pazienti

Metabolizzatori lenti ed ultrarapidi dell'enzima CYP2D6

La codeina è metabolizzata principalmente tramite glucuroconiugazione, ma attraverso una via metabolica minore, quale l'O-demetilazione, essa viene convertita in morfina. Questa trasformazione metabolica è catalizzata dall'enzima CYP2D6. Circa il 7% della popolazione di origine caucasica presenta un deficit dell'enzima CYP2D6 dovuto a variazione genetica. Questi soggetti sono detti metabolizzatori lenti e possono non beneficiare dell'effetto terapeutico atteso poiché incapaci di trasformare la codeina nel suo metabolita attivo morfina.

Viceversa circa il 5.5% della popolazione in Europa occidentale è costituito da metabolizzatori ultra-rapidi. Questi soggetti presentano uno o più duplicati del gene CYP2D6 e quindi possono presentare concentrazioni più alte di morfina nel sangue con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse (vedi anche sezioni 4.4 e 4.6).

L'esistenza di metabolizzatori ultra-rapidi va considerata con particolare attenzione nel caso di pazienti con insufficienza renale nei quali si potrebbe verificare un aumento della concentrazione del metabolita attivo morfina-6-glucoronide.

La variazione genetica relativa all'enzima CYP2D6 può essere accertata dal test di tipizzazione genetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato un potenziamento negativo tra i due principi attivi, le cui caratteristiche metaboliche restano immutate.

Per il paracetamolo non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

GRANULATO EFFERVESCENTE: maltitolo, mannitolo, sodio bicarbonato, acido citrico, aroma limone, aspartame, povidone, sodio docusato.

COMPRESSE EFFERVESCENTI: acido citrico, sodio bicarbonato, sodio carbonato, sorbitolo, aspartame, aroma di arancio, aroma di limone, sodio docusato, emulsione di simeticone.

COMPRESSE RIVESTITE CON FILM: croscarmellosa sodica, acido stearico, povidone, silice precipitata, sodio laurilsolfato, lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), Macrogol 4000.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche verso altri composti.

6.3 Periodo di validità

Granulato effervescente: 2 anni.

Compresse effervescenti e compresse: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Granulato effervescente: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Compresse effervescenti: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Compresse rivestite con film: non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

La mezza compressa può essere conservata per 24 ore nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tachidol granulato effervescente:

Astuccio contenente 10 bustine termosaldate bipartite in carta-alluminio-polietilene.

Tachidol compresse effervescenti:

Astuccio contenente due tubi in polipropilene chiusi con tappo in polietilene ciascuno dei quali contiene 8 compresse effervescenti divisibili.

Tachidol compresse rivestite con film:

blister opaco in PVC/PVC/alluminio: confezione da 10, 12, 16, 20 e 24 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TACHIDOL granulato effervescente, 10 bustine: 031825021

TACHIDOL compresse effervescenti, 16 compresse: 031825096

TACHIDOL compresse rivestite con film, 10 compresse divisibili: 031825045

TACHIDOL compresse rivestite con film, 12 compresse divisibili: 031825058

TACHIDOL compresse rivestite con film, 16 compresse divisibili: 031825060

TACHIDOL compresse rivestite con film, 20 compresse divisibili: 031825072

TACHIDOL compresse rivestite con film, 24 compresse divisibili: 031825084

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 1997/Luglio 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO