

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonarid 400 mg + 10 mg compresse

Lonarid adulti 400 mg + 20 mg supposte

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lonarid 400 mg + 10 mg compresse:

una compressa contiene:

Principi attivi: paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 10 mg

Lonarid adulti 400 mg + 20 mg supposte:

una supposta contiene:

Principi attivi: paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 20 mg

Eccipienti con effetti noti: soia

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Supposte

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

Nevralgie, mialgie ed artralgie; mal di denti e dolori consecutivi ad estrazioni dentarie; cefalee di ogni tipo; otalgie; dismenorrea; dolori post-operatori e post-traumatici.

##### Bambini di età superiore ai 12 anni

La 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).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini al di sopra di 12 anni

- Lonarid 400 mg + 10 mg compresse  
1-2 compresse (equivalenti a 400-800 mg di paracetamolo e 10-20 mg di codeina) fino a 3 volte al dì, secondo la gravità del caso e salvo diverso parere del medico.
- Lonarid adulti 400 mg + 20 mg supposte  
1 supposta fino a 3 volte al dì, secondo la gravità del caso e salvo diverso parere del medico.

Il dosaggio deve essere aggiustato in accordo al peso corporeo e all'età del paziente.

Il dosaggio normale di una singola dose di paracetamolo (uno dei due

componenti di Lonarid) è 10-15 mg per kg di peso corporeo; il dosaggio normale di una singola dose di codeina (uno dei due componenti di Lonarid) è 0,5-1 mg per kg di peso corporeo; in ogni caso, l'intervallo tra le dosi dipende dai sintomi e dal dosaggio massimo giornaliero e deve essere di almeno 4-6 ore.

La durata del trattamento deve essere limitata a 3 giorni e se non si ottiene un efficace sollievo dal dolore il paziente/chi si prende cura del paziente deve essere consigliato a sentire il parere di un medico.

#### Popolazione pediatrica

##### Bambini di età inferiore ai 12 anni

La 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.
- Lonarid supposte contiene soia. In caso di allergia alle arachidi o alla soia, questo medicinale non deve essere utilizzato.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Porfiria, grave insufficienza epatocellulare (Child - Pugh C) e renale, gravi danni miocardici, intossicazioni acute da alcool, da sonniferi, da analgesici, da psicofarmaci; in tutti quegli stati che si accompagnano a depressione del respiro, nella tosse con pericolo di ristagno del secreto, nella stipsi cronica, nell'enfisema polmonare, nell'asma bronchiale, nell'attacco d'asma acuta, nella polmonite.
- Parto imminente, rischio di parto prematuro.
- Ostruzione intestinale.
- I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi ed in quelli affetti da grave anemia emolitica.
- In tutti i pazienti pediatrici (0-18 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).
- 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**

Durante il trattamento con Lonarid prima di assumere qualsiasi altro medicinale si deve controllare che non contenga il paracetamolo e la codeina, poiché se assunti in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse. Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro medicinale. Vedere paragrafo 4.5.

Per la presenza del paracetamolo somministrare con cautela in soggetti con insufficienza renale od epatica. Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio ed alterazioni anche gravi a carico del rene e del sangue.

Non somministrare per oltre tre giorni consecutivi senza consultare il medico.

Lonarid deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in caso di:

- dipendenza da oppiacei
- perdita di coscienza
- stati di ipovolemia
- lesioni alla testa, lesioni intracraniche o in caso di preesistenti aumenti della pressione intracranica
- somministrazione concomitante di inibitori delle MAO
- compromissione della funzione respiratoria (dovuta ad enfisema, cifoscoliosi, grave obesità) e malattie croniche ostruttive delle vie aeree
- stipsi cronica
- sindrome di Gilbert.

Sono richiesti una riduzione della dose o un prolungamento dell'intervallo di dosaggio nei seguenti casi:

- compromissione epatica ed epatite (Child-Pugh A-B)
- abuso cronico di alcool
- sindrome di Gilbert (malattia di Meulengracht)
- compromissione renale.

Per la presenza della codeina il prodotto può dare assuefazione.

#### Metabolismo CYP2D6

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

Se un paziente ha una carenza o una totale mancanza di 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 forte o ultrarapido, vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche alle dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono rapidamente la codeina in morfina, con conseguente incremento dei livelli sierici attesi di morfina.

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 ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunti di seguito:

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

La reazione individuale del paziente al medicinale deve essere controllata all'inizio del trattamento in modo che eventuali relativi sovradosaggi possano

essere rilevati in fase precoce. Questo vale in particolare per i pazienti anziani e per i pazienti con ridotta funzionalità renale o respiratoria.

#### 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 non vi erano evidenze che questi bambini fossero metabolizzatori forti o ultra-rapidi nella loro capacità di metabolizzare la 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.

Nel corso di terapia con anticoagulanti orali si consiglia di ridurre le dosi.

Reazioni gravi di ipersensibilità acuta (ad esempio shock anafilattico), sono molto raramente osservate. Il trattamento deve essere interrotto al primo segno di reazione di ipersensibilità a seguito della somministrazione di Lonarid. Sulla base di questi segni e sintomi è necessario intervenire con misure mediche.

Un dosaggio di paracetamolo superiore a quello raccomandato può danneggiare il fegato (vedere paragrafo 4.9).

Un ampio uso di analgesici, soprattutto a dosi elevate, può provocare cefalea che non deve essere trattata con dosi superiori di medicinale. In tali casi non si deve continuare l'assunzione dell'analgesico senza indicazione del medico.

La brusca interruzione di analgesici dopo un uso prolungato a dosi elevate può indurre sintomi di astinenza (per esempio cefalea, stanchezza, nervosismo, dolori muscolari e sintomi vegetativi), che in genere si risolvono entro pochi giorni.

La ripresa della terapia dipende dal parere del medico e dall'abbattimento dei sintomi da astinenza.

Elevati dosaggi di Lonarid non devono essere assunti da pazienti con ipotensione e concomitante ipovolemia.

La codeina, in associazione fissa con il paracetamolo, ha un potenziale primario di dipendenza.

L'assuefazione, la dipendenza fisica e psicologica si sviluppano con l'uso prolungato di dosi elevate. Esiste una assuefazione crociata con altri oppiacei. Si possono prevedere ricadute in tempi brevi in pazienti con pre-esistente dipendenza da oppiacei (compresi quelli in remissione).

La codeina è considerata dai tossicodipendenti un sostituto dell'eroina. Le persone dipendenti da alcool o da sedativi tendono anche ad un uso improprio di codeina. La codeina, assunta in dosi elevate e per un periodo di tempo prolungato, può provocare dipendenza.

La pancreatite indotta dalla codeina è stata riportata raramente. I pazienti sottoposti a colecistectomia devono essere trattati con cautela. La contrazione dello sfintere di Oddi può causare sintomi simili a quelli di un infarto del miocardio o intensificare i sintomi nei pazienti con pancreatite.

L'uso concomitante di Lonarid e medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati possono causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere limitata ai pazienti per i quali non sono disponibili alternative terapeutiche. Se viene prescritto Lonarid in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere il più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tal proposito, si raccomanda vivamente che i pazienti e chi li assiste siano informati riguardo a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

I preparati contenenti la codeina possono essere presi solo se prescritti dal medico e sotto suo regolare controllo.

I medicinali che sono stati prescritti ad uso personale non devono essere somministrati ad altri.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Paracetamolo**

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con medicinali che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital, la carbamazepina).

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).

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico, ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione. Non somministrare alcool durante il trattamento.

Dosi altrimenti innocue di paracetamolo possono provocare danni epatici se assunto insieme a medicinali che provocano induzione enzimatica, come taluni ipnotici e antiepilettici (per es. la glutetimide, il fenobarbital, la fenitoina, la carbamazepina) e la rifampicina. Lo stesso può avvenire nel caso di sostanze potenzialmente epatotossiche ed abuso di alcool (vedere paragrafo 4.9).

##### ***Solo per assunzione orale:***

Medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico, come per esempio la propantelina, riducono la velocità di assorbimento del paracetamolo e ne ritardano l'insorgenza dell'effetto. Medicinali invece che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, portano ad un aumento della velocità di assorbimento.

L'associazione del paracetamolo con cloramfenicolo può prolungare l'emivita

del cloramfenicolo, aumentandone il rischio di tossicità.

Non è stato possibile valutare la rilevanza clinica delle interazioni fra il paracetamolo e il warfarin e con i derivati della cumarina. Pertanto, l'uso prolungato di paracetamolo in pazienti in trattamento con anticoagulanti orali è consigliabile soltanto sotto controllo medico.

L'uso concomitante di paracetamolo e di zidovudina (AZT) potenzia il rischio di neutropenia indotta da quest'ultima. Pertanto, si dovrebbe assumere Lonarid insieme a zidovudina soltanto sotto controllo del medico.

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo con l'acido glucuronico, riducendo in tal modo la clearance del paracetamolo di un fattore circa pari a 2. Quindi la dose di paracetamolo deve essere ridotta, se somministrato in associazione a probenecid.

La colestiramina riduce l'assorbimento di paracetamolo.

### Codeina

In pazienti che ricevono altri analgesici narcotici, antipsicotici, ansiolitici o altri depressori del Sistema Nervoso Centrale (incluso l'alcool) in concomitanza con la codeina, si può verificare una depressione additiva del Sistema Nervoso Centrale.

L'effetto sedativo e deprimente a livello respiratorio può essere incrementato dalla concomitante somministrazione di alcool o di altri medicinali depressori del Sistema Nervoso Centrale come i sedativi, gli agenti ipnotici o psicotropi (fenotiazine, come ad esempio la clorpromazina, la tioridazina, la perfenazina), e antistaminici (ad esempio, prometazina, meclozina), gli antipertensivi ed altri analgesici.

La depressione respiratoria indotta da codeina, può essere potenziata da antidepressivi tricyclici (imipramina, amitriptilina) e opipramolo.

L'uso concomitante di oppiacei con medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul Sistema Nervoso Centrale. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Poiché la somministrazione concomitante di inibitori delle MAO, ad esempio, la tranilcipromina, può portare a potenziamento degli effetti a livello del Sistema Nervoso Centrale e ad altri effetti indesiderati di imprevedibile gravità, questo medicinale non deve essere assunto fino a due settimane dopo il completamento del trattamento con MAO-inibitori.

Anche l'effetto degli analgesici viene potenziato. L'uso concomitante di agonisti parziali / antagonisti degli oppiacei, come ad esempio, buprenorfina, pentazocina può ridurre l'effetto di Lonarid.

La cimetidina e altri medicinali che influenzano il metabolismo del fegato possono potenziare l'effetto di Lonarid. Durante il trattamento con morfina, è stata osservata una inibizione del catabolismo della stessa, con conseguente aumento della sua concentrazione plasmatica. Una interazione di questo tipo

non può essere esclusa per la codeina.

L'alcool deve essere evitato durante il trattamento con Lonarid in quanto la capacità psicomotoria può essere ridotta notevolmente (effetto additivo dei singoli componenti).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

##### Paracetamolo

La lunga esperienza ha mostrato evidenze insufficienti di effetti avversi indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato.

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. 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 (vedere paragrafo 5.3).

Durante la gravidanza, il paracetamolo non deve essere assunto per periodi prolungati, a dosi elevate o in associazione ad altri medicinali, poiché in questi casi la sicurezza non è stata confermata.

##### Codeina

L'uso di Lonarid è controindicato in caso di parto pretermine o rischio di nascita prematura, poiché la codeina fosfato attraversa la barriera placentare, può produrre depressione respiratoria nei neonati.

I risultati di uno studio caso-controllo, suggeriscono che potrebbe aumentare il rischio di malformazioni del tratto respiratorio nella progenie di donne che hanno usato codeina durante i primi quattro mesi di gravidanza. Questo aumento non era statisticamente significativo. Evidenza di altre malformazioni è riportata anche in studi epidemiologici condotti sugli analgesici narcotici, compresa la codeina.

L'assunzione di codeina a lungo termine può sviluppare nel feto dipendenza da oppiacei.

Lonarid dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica i potenziali rischi per il feto. Se Lonarid è usato per un periodo di tempo prolungato durante l'ultimo trimestre di gravidanza, può svilupparsi una sindrome da astinenza neonatale.

##### Allattamento

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

Alle normali dosi terapeutiche la 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.

Se il trattamento con Lonarid si rende necessario, occorre sospendere

l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Lonarid sulla fertilità umana. Studi preclinici con i due singoli principi attivi non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti sull'indice di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

In ogni caso, i pazienti devono essere avvertiti che possono manifestare effetti indesiderati come fatica, sonnolenza, sincope, sensazione di testa vuota, capogiri, sedazione, miosi e disturbi della coordinazione visomotoria e dell'acuità visiva nel corso del trattamento con Lonarid. Pertanto, deve essere raccomandata cautela durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

Se il paziente manifesta fatica, sonnolenza, sincope, sensazione di testa vuota, capogiri, sedazione, miosi e disturbi della coordinazione visomotoria e dell'acuità visiva, deve evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi rari casi di eruzioni cutanee su base allergica e casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica e pustolosi esantematica generalizzata.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema alla laringe, shock anafilattico. Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità il paziente deve interrompere il trattamento con Lonarid e contattare immediatamente il medico.

Non ci sono prove che mostrano che l'entità e la natura degli effetti indesiderati vengano aumentate dal paracetamolo e dalla codeina in associazione, rispetto alle singole sostanze, quando il medicinale viene usato correttamente. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

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

Come altri derivati della morfina, la codeina fosfato se assunta per lunghi periodi può causare stipsi.

L'uso per lunghi periodi comporta anche il rischio di dipendenza. Si possono osservare sintomi di astinenza in seguito all'improvvisa interruzione dopo un uso continuato.

Ad alte dosi, la codeina possiede la maggior parte degli effetti indesiderati della morfina includendo depressione respiratoria, sensazione di testa vuota, vertigini, sedazione, nausea e vomito. Altri effetti indesiderati dovuti alla codeina includono: miosi, euforia, disforia, ritenzione urinaria. Sono state anche osservate reazioni di ipersensibilità (prurito, orticaria e raramente rash).



La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

- Molto raro: Trombocitopenia, leucopenia
- Non nota: Agranulocitosi, pancitopenia.

Disturbi del sistema immunitario:

- Molto raro: Ipersensibilità (inclusi shock anafilattico, angioedema, diminuzione della pressione sanguigna, dispnea, nausea e iperidrosi).

Patologie del sistema nervoso:

- Molto comune: Stanchezza, cefalea
- Comune: Sonnolenza
- Non comune: Disturbi del sonno.

A dosi elevate o in pazienti particolarmente sensibili il coordinamento visomotorio e l'acutezza visiva possono essere influenzati in maniera dose-dipendente.

Sono inoltre possibili anche euforia e depressione respiratoria.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

- Non comune: Tinnito.

Patologie cardiache:

- Comune: Riduzione della pressione sanguigna, sincope.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- Non comune: Dispnea
- Molto raro: Broncospasmo (sindrome dell'asma da analgesici)
- Non nota: Edema polmonare (a dosi elevate, soprattutto in pazienti con una pregressa alterata funzionalità polmonare).

Patologie gastrointestinali:

- Molto comune: Stipsi, vomito (inizialmente), nausea
- Non comune: Secchezza delle fauci
- Non nota: Pancreatite acuta.

Patologie epatobiliari:

- Raro: Aumento delle transaminasi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

- Non comune: Eritema, dermatite allergica, orticaria, prurito
- Raro: Ipersensibilità
- Molto raro: reazioni cutanee gravi (come sindrome di Stevens-Johnson [SJS], necrolisi epidermica tossica [TEN] e pustolosi

- esantematica generalizzata [AGEP]) (associate all'uso di paracetamolo)
- Non nota: Eruzione da farmaco.

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Anziani, bambini piccoli, pazienti con patologie epatiche, etilisti cronici o pazienti con disordini cronici della nutrizione, così come i pazienti che assumono in associazione medicinali che inducono gli enzimi, sono soggetti ad un aumento del rischio di intossicazione, anche con esito fatale.

#### Sintomi

I sintomi da sovradosaggio di Lonarid sono identici ai sintomi da sovradosaggio dei due principi attivi considerati separatamente.

#### Paracetamolo

I sintomi da sovradosaggio di solito si verificano nelle prime 24 ore e sono dati da pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. I pazienti possono manifestare un temporaneo miglioramento soggettivo, ma un lieve dolore addominale è indicativo che il danno epatico persiste.

Una dose singola di paracetamolo di circa 6 g o più negli adulti o 140 mg / kg nei bambini, causa necrosi epatocellulare.

Ciò può portare ad una necrosi completa e irreversibile e conseguentemente ad una insufficienza epatocellulare, una acidosi metabolica ed ad una encefalopatia, che a loro volta possono portare a coma e morte. Sono stati osservati nel fegato aumenti concomitanti delle transaminasi (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina e un aumento nel tempo di protrombina, che si verifica 12 - 48 ore dopo l'ingestione.

I segni clinici di danno epatico normalmente appaiono dopo 2 giorni e raggiungono un massimo dopo 4 - 6 giorni.

Una insufficienza renale acuta, con necrosi tubulare acuta può svilupparsi anche in assenza di gravi danni al fegato. Anche altri sintomi non epatici, quali alterazioni del miocardio e pancreatiti possono verificarsi dopo un sovradosaggio di paracetamolo.

#### Codeina

I sintomi di una overdose narcotica dovuta alla codeina contenuta in Lonarid, sono attesi prima dei segni di tossicità dovuti al paracetamolo. Una intossicazione grave implica il rischio di una depressione respiratoria e di apnea, che potrebbe essere fatale.

Anche una miosi marcata con pupille "a punta di spillo" sono patognomoniche. Questo può essere accompagnato da sonnolenza, che si estende a stupore e coma, con vomito, cefalea, ritenzione urinaria e fecale, compresi talvolta bradicardia e un calo della pressione sanguigna. Crisi epilettiche si verificano occasionalmente, soprattutto nei bambini. Lo sviluppo di apnea può essere

fatale.

### Terapia

Laddove vi è il sospetto di un'intossicazione da paracetamolo, è indicata la somministrazione endovenosa di medicinali donatori del gruppo SH, quali la N-acetilcisteina, nelle prime 10 ore dall'ingestione. Sebbene la N-acetilcisteina sia più efficace se assunta entro tale periodo, può ancora garantire un certo grado di protezione se somministrata al più tardi entro 48 ore dall'ingestione; in tal caso va presa per più tempo.

Devono anche essere prese in considerazione misure generali (ad es. carbone attivo).

Ulteriori misure dipenderanno dalla gravità, dalla natura e dal decorso dei sintomi da intossicazione di paracetamolo e si dovrebbero seguire protocolli standard di terapia intensiva.

È raccomandabile effettuare test seriali della concentrazione plasmatica di paracetamolo. La concentrazione plasmatica di paracetamolo può essere ridotta con la dialisi.

In caso di depressione respiratoria, mantenere una ventilazione e una ossigenazione adeguata. Se è appropriato, può essere somministrato 0,4-2 mg e.v. di naloxone (specifico antagonista oppioidi). Se non c'è risposta, la dose deve essere ripetuta ogni 2-3 minuti fino ad una dose totale di 10-20 mg.

Attenzione: la durata dell'azione di naloxone (2-3 ore) è più breve di quella di molti oppiacei.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici ed antipiretici. Codice ATC: N02BE51

#### Paracetamolo

Il paracetamolo ha azione analgesica e antipiretica, insieme ad un debole effetto antinfiammatorio. Il suo meccanismo d'azione non è totalmente noto. Inibisce fortemente la sintesi delle prostaglandine a livello centrale, ma solo debolmente la sintesi delle prostaglandine a livello periferico. Inibisce inoltre l'effetto dei pirogeni endogeni sul centro di regolazione della temperatura nell'ipotalamo.

#### Codeina

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

#### Associazione

Lonarid è un efficace analgesico. Esso combina in modo sinergico due principi attivi con differenti proprietà, tutte dirette ad alleviare il dolore.

L'associazione di codeina e paracetamolo è stata confrontata con vari analgesici e con il placebo negli studi clinici. In tutti i casi osservati, la combinazione fissa è risultata statisticamente significativamente superiore al placebo. Alcuni studi hanno prodotto evidenze che indicano che l'efficacia analgesica della associazione, compreso il caso in cui il dosaggio dei singoli principi attivi è aumentato, è superiore a quello delle singole sostanze, alla condizione che i rischi siano accettabili.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Paracetamolo

#### *Assorbimento e distribuzione:*

Dopo somministrazione orale, il paracetamolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente dall'intestino tenue; il picco plasmatico viene raggiunto dopo circa 0,3-2 ore dall'ingestione. Dopo somministrazione rettale, l'assorbimento del paracetamolo è minore e più lento rispetto a quanto avviene dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta è di circa 30%-40% e il picco plasmatico si verifica a 1,5-2 ore. Il medicinale viene distribuito rapidamente e uniformemente nei tessuti e attraversa la barriera ematoencefalica. La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale varia fra il 63% e l'89%, indicando un effetto di primo passaggio di circa il 20%-40%. Il digiuno accelera l'assorbimento ma non influenza la biodisponibilità. A dosi terapeutiche il legame alle proteine è basso (circa il 15%-21%).

#### *Metabolismo:*

Il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato; la principale via metabolica porta alla formazione di glucuronide (circa il 60%) e di solfato (circa il 35%). A dosi superiori a quelle terapeutiche la via metabolica secondaria si satura rapidamente. Una piccola quantità viene metabolizzata da isoenzimi citocromo P450 (principalmente CYP2E1), che portano alla formazione di un metabolita tossico: N-acetil-p-benzochinonimina (NAPQI) che è normalmente e rapidamente detossificato dalla coniugazione con il glutatone epatico (GSH) ed escreto come coniugati di mercaptopurina e cisteina. In seguito ad un massiccio sovradosaggio, tuttavia, i livelli di NAPQI risultano aumentati.

#### *Eliminazione:*

I coniugati inattivi dell'acido glucuronico e dell'acido solforico, vengono escreti completamente per via urinaria entro 24 ore. Meno del 5% del medicinale assunto viene escreto immodificato. La clearance totale è di circa 350 ml/min. L'emivita plasmatica è di 1,5-3 ore a dosi terapeutiche. Nei bambini piccoli l'emivita è prolungata e la solfato-coniugazione è la via metabolica dominante. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata anche in caso di epatopatia cronica e in pazienti con funzione renale gravemente ridotta.

### Codeina

#### *Assorbimento e distribuzione:*

La codeina fosfato viene velocemente assorbita dopo somministrazione orale con una biodisponibilità del 40-70%. Il picco plasmatico massimo si raggiunge dopo 60 minuti. Circa il 25-30% della codeina somministrata si lega alle proteine plasmatiche.

#### *Metabolismo:*

La codeina è metabolizzata nel fegato dall'isoenzima CYP2D6 a morfina e dall'isoenzima CYP3A4 nei metaboliti inattivi norcodeina e normomorfina.

### *Eliminazione:*

L'eliminazione del fosfato di codeina e dei suoi metaboliti avviene soprattutto per via renale (85-90%) primariamente coniugata con l'acido glucuronico ed è considerata completa dopo 48 ore. Le percentuali della dose (libera e coniugata) trovate nell'urina sono costituite da circa il 10% di morfina, il 10% di norcodeina, il 50-70% di codeina e meno del 5% di normorfina. L'emivita plasmatica è di circa 2-4 ore.

### 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 (vedere paragrafi 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.

Non esiste alcuna segnalazione che l'associazione di paracetamolo e la codeina fosfato modifichi i parametri farmacocinetici delle sostanze.

Anche una ricerca farmacocinetica su volontari, eseguita su questa associazione e paragonata alle singole sostanze, ha dimostrato che non si verifica alcuna modifica dei parametri farmacocinetici valutati (AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  el.), sia dopo somministrazione orale che rettale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono studi di tossicità con la combinazione paracetamolo e codeina fosfato. Poiché i componenti individuali mostrano differenti meccanismi di attività farmacologica e seguono differenti vie metaboliche, non ci si può attendere tossicità sinergica dalla associazione.

#### Paracetamolo

La tossicità acuta orale ( $DL_{50}$ ) in roditori e non roditori oscilla fra 400 e 2000 mg/kg per il paracetamolo. Nell'uomo è stata osservata intossicazione acuta da paracetamolo (epatotossicità). La dose letale di paracetamolo è circa 10 g.

Gli effetti tossici più gravi sia nell'animale che nell'uomo consistevano in danno epatico con necrosi centrolobulare e meno frequentemente, danno renale (necrosi tubulare prossimale). L'estensione della necrosi epatica aumenta con la dose ed è strettamente correlata all'aumento dell'attività delle transaminasi del siero.

La principale via metabolica del paracetamolo porta alla formazione di

glucuronidi (lenta, ad alta capacità) e solfato di coniugati (rapida, a bassa capacità). La via metabolica minore porta alla formazione di un metabolita altamente reattivo NAPQI (N-acetil-p-benzochinonimina) che normalmente viene bloccato e inattivato dalla coniugazione con il glutatione epatico (GSH).

In seguito ad una dose epatotossica, la disponibilità di glutatione è ridotta e il metabolita tossico si lega in modo covalente alle proteine e agli enzimi essenziali provocando danni cellulari e necrosi.

L'effetto tossico del paracetamolo può essere contrastato con la somministrazione di donatori di gruppi radicali SH come ad esempio i precursori del glutatione.

Oltre alla tossicità acuta, il sovradosaggio cronico del paracetamolo ed anche l'uso di dosi sub-tossiche di paracetamolo per diverse settimane, è stato associato con l'epatite cronica attiva. Benché l'epatotossicità sia il più comune effetto tossico del paracetamolo negli animali e nell'uomo, sono stati anche osservati danni renali cronici che includono necrosi tubulare prossimale e nefriti interstiziali.

I risultati degli studi di genotossicità e carcinogenicità effettuati in ratti e topi sono stati eterogenei.

Il paracetamolo è classificato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come non genotossico e non cancerogeno sulla base degli studi biologici effettuati nel ratto e nel topo secondo il Programma Nazionale di Tossicologia (NTP).

Il paracetamolo attraversa la placenta. Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

#### Codeina

La tossicità acuta (DL<sub>50</sub>) della codeina fosfato nelle diverse specie, oscilla tra 100 e 427 mg/kg.

Nell'uomo è stata osservata intossicazione acuta da codeina. La dose letale di codeina è compresa tra 500 mg e 1 g.

Sono stati effettuati diversi studi e ricerche sulla genotossicità che hanno confermato che la codeina non ha attività clastogenica. Secondo la letteratura pubblicata la codeina non è cancerogena in topi e ratti.

Il potenziale teratogeno della codeina osservato in alcuni studi condotti su animali, non è supportato da altri. Sono stati effettuati studi sul potenziale di tossicità della codeina per lo sviluppo nei topi e nei criceti. I valori di NOAEL ("No Observable Adverse Effect Level"), erano di 10 mg / kg / die (nel criceto) e 75 mg / kg / die (nel topo), 11 volte la massima dose orale quotidiana terapeutica per l'uomo. È stata osservata una diminuzione del peso medio fetale senza però malformazioni strutturali.

Analoghe conclusioni sono state tratte dai risultati di un precedente studio nei conigli e nei ratti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Comprese: silice colloidale anidra; carmellosa sodica; cellulosa microcristallina; amido di mais; etilcellulosa; magnesio stearato.  
Supposte adulti: **lecitina di soia**; trigliceridi di acidi grassi.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

Comprese: 18 mesi

Supposte: 4 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Comprese: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Supposte: conservare a temperatura non superiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

LONARID 400 mg + 10 mg compresse: 20 compresse, blister di Al/PVC-PVDC opacizzato

LONARID adulti 400 mg + 20 mg supposte: 6 supposte, nastro di alluminio politenato

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.

Via Lorenzini, 8

20139 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LONARID 400 mg + 10 mg compresse           AIC n. 020204095

LONARID adulti 400 mg + 20 mg supposte    AIC n. 020204107

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

25.06.1990 / 31.05.2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**