

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ULTRACOD, 500 mg + 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg paracetamolu i 30 mg kodeiny fosforanu półwodnego. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o nasileniu średnim do dużego.

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Lek Ultracod, ze względu na zawartość kodeiny, jest wskazany u pacjentów w wieku powyżej 12 lat w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpił po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dorośli powinni stosować 1-2 tabletki produktu leczniczego Ultracod w pojedynczej dawce, w razie konieczności do czterech razy na dobę, w odstępach nie krótszych niż 6 godzin. Dawka zależy od masy ciała, 2 tabletki w pojedynczej dawce mogą być stosowane wyłącznie przez osoby ważące 60 kg i więcej. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 8 tabletek (4 g paracetamolu oraz 240 mg kodeiny fosforanu).

Pacjenci w podeszłym wieku

Tak jak dorośli, choć może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Dzieci w wieku od 12 do 18 lat powinny stosować 1-2 tabletki produktu leczniczego Ultracod w jednej dawce do 4 razy na dobę w odstępach nie krótszych niż 6 godzin. Dawka zależy od masy ciała (10-15 mg/kg mc. dla paracetamolu i 0,5-1 mg/kg mc. dla kodeiny), 2 tabletki w pojedynczej dawce mogą być stosowane jedynie przez osoby ważące 60 kg i więcej.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 8 tabletek (4 g paracetamolu oraz 240 mg kodeiny fosforanu).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

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

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

W przypadku zaburzeń czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy czasowe pomiędzy poszczególnymi dawkami.

W przypadku zaburzenia czynności nerek należy stosować maksymalnie 1 tabletkę w odstępie co najmniej 6-8 godzinnym od poprzedniej dawki.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

Zażywanie produktu leczniczego po posiłku może powodować opóźnienie początku działania.

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ultracod należy wspólnie z pacjentem uzgodnić strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawki w razie konieczności. Jeżeli nie jest już konieczne leczenie pacjenta kodeiną, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio łagodzić bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia u wszystkich pacjentów powinien być ograniczony do 3 dni. Jeśli nie uda się osiągnąć skutecznego złagodzenia bólu, należy zalecić pacjentom (opiekunom) zasięgnięcie opinii lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować w przypadku:

- nadwrażliwości na paracetamol, kodeinę (lub inne opioidy) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostrej niewydolności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności wątroby;
- depresji ośrodka oddechowego lub niewydolności oddechowej, ciężkiej astmy;
- urazów głowy, podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego;
- po operacji dróg żółciowych;
- porażennej niedrożności jelita;
- jednoczesnego stosowania inhibitorów MAO lub w ciągu 14 dni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5);
- u wszystkich pacjentów pediatrycznych (w wieku 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródśennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4);
- u kobiet w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- u pacjentów z rozpoznanym bardzo szybkim metabolizmem z udziałem enzymu CYP2D6;
- zbliżającego się porodu lub ryzyka przedwczesnego porodu.

U pacjentów w stanie śpiączki nie należy stosować opioidowych leków przeciwbólowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

To skojarzenie substancji czynnych nie powinno być stosowane w przypadku:

- ostrej choroby wątroby;
- ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min);
- uzależnienia od alkoholu (w tym niedawne zaprzestanie spożywania alkoholu) i narkotyków oraz substancji psychotropowych;
- uzależnienia od opioidów;
- zaburzeń świadomości;
- jednoczesnego stosowania z innymi lekami wpływającymi na wątrobę.

Produkt leczniczy Ultracod powinien być zastosowany po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku:

- upośledzenia funkcji oddechowych (z powodu rozedmy płuc, kifoskoliozy, ciężkiej otyłości) i przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych.

Należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami u pacjentów z:

- zaburzeniami czynności wątroby (np. w przewlekłych chorobach wątroby, przy długotrwałym nadużywaniu alkoholu). U pacjentów z zespołem Gilberta w pewnych okolicznościach może dochodzić do spowolnienia metabolizmu paracetamolu. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę.
- zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów dializowanych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów:

- z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątrobowokomórkową lub zespołem Gilberta;
- z niedokrwistością hemolityczną;
- z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- z hipowolemią;
- z zaburzeniami rytmu serca lub zaburzeniami czynności serca;
- z *myasthenia gravis*;
- z ostrym brzuchem;
- z kamieniami żółciowymi oraz przewlekłymi zaparciami;
- u których stan może ulec pogorszeniu przez opioidy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być wrażliwi na ośrodkowe i żołądkowo-jelitowe efekty działania produktu leczniczego;
- jednocześnie stosujących leki o działaniu depresyjnym na OUN (ośrodkowy układ nerwowy);
- z rozrostem gruczołu krokowego lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego;
- z chorobą zapalną jelit lub niedrożnością jelit (taką jak przewlekłe wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- z niewielkimi rezerwami glutationu;
- ze zwężeniem cewki moczowej;
- z niewydolnością nadnerczy (choroba Addisona);
- z niedoczynnością tarczycy;
- ze stwardnieniem rozsianym.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazały, że paracetamol może być hepatotoksyczny nawet w dawkach terapeutycznych i podczas stosowania 4 g na dobę (maksymalna dawka terapeutyczna) lub po krótkim okresie leczenia oraz u pacjentów bez współistniejących wcześniej zaburzeń wątroby. Ryzyko uszkodzenia wątroby wzrasta, jeśli jednocześnie w organizmie obecny jest alkohol, substancje indukujące enzymy mikrosomalne wątroby lub inne substancje toksyczne dla wątroby (patrz punkt 4.5).

Długotrwałe spożywanie alkoholu istotnie zwiększa niebezpieczeństwo hepatotoksyczności paracetamolu, przy czym największe ryzyko dotyczy pacjentów z przewlekłym alkoholizmem poddanych krótkotrwałej abstynencji (12 godzin). Spożywanie alkoholu w trakcie leczenia produktem leczniczym Ultracod jest zakazane.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów długotrwałe leczonych (powyżej 10 dni) większymi dawkami paracetamolu, wskazane jest regularne monitorowanie czynności

wątroby. Po długotrwałym stosowaniu monitorowanie powinno również obejmować morfologię krwi i czynność nerek.

Należy przestrzec pacjentów przed jednoczesnym przyjmowaniem innych produktów leczniczych zawierających paracetamol i kodeinę.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i (lub) inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. SCARs - severe cutaneous adverse reactions)

Zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens-Johnson syndrome) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN - toxic epidermal necrolysis) były zgłaszane po zastosowaniu paracetamolu. Pacjenci powinni być poinformowani odnośnie wystąpienia możliwych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (np. postępująca wysypka często z pęcherzykami lub zmianami na błonach śluzowych), pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach duże dawki paracetamolu powodowały zanik jąder i zahamowanie spermatogenezy. Dlatego też u mężczyzn leczonych z powodu obniżonej płodności należy rozważyć konieczność leczenia produktem leczniczym Ultracod.

Częste stosowanie leków przeciwbólowych zwłaszcza w dużych dawkach, w celu łagodzenia bólów głowy lub migren, może wywołać bóle głowy, których nie należy leczyć za pomocą zwiększania dawek leku. W takich przypadkach stosowanie leku przeciwbólowego nie powinno być kontynuowane bez zalecenia lekarza.

Kontrola czasu protrombinowego jest konieczna podczas leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i jednoczesnym długotrwałym leczeniem wyższymi dawkami paracetamolu, zwłaszcza w skojarzeniu z kodeiną lub dekstropropoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Jeśli pacjent ma niedobór lub jest całkowicie pozbawiony tego enzymu, nie zostanie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacunkowe dane wskazują, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak u pacjenta z szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych toksyczności opioidów nawet podczas stosowania zwykle zalecanych dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny.

Ogólnymi objawami toksyczności opioidów są: dezorientacja, senność, płytki oddech, wąskie źrenice, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą to być: objawy związane z hamowaniem czynności układu krążenia i układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Szacunkową częstość występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Częstość występowania (%)
Afrykańska / Etiopska	29
Afroamerykańska	3,4 d- 6,5
Azjatycka	1,2 - 2
Kaukaska	3,6 - 6,5
Grecka	6
Węgierska	1,9
Północno-europejska	1 - 2

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pochodne leki

Jednoczesne stosowanie produktu Ultracod i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pochodnych leków może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na to ryzyko, jednoczesne zalecanie leków uspokajających należy zarezerwować dla pacjentów, u których zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia nie jest możliwe.

Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Ultracod jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, przez najkrótszy możliwy czas.

Pacjentów należy starannie obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym, szczególnie zalecane jest poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym bezdech senny pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. *central sleep apnoea*) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie dawki całkowitej opioidów.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów i alkoholu

Jednoczesne stosowanie opioidów, w tym kodeiny, z alkoholem może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Jednoczesne stosowanie z alkoholem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

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

Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci, u których czynność układu oddechowego może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Te czynniki mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

Tolerancja i zaburzenie związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Ultracod, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. *opioid use disorder*). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Ultracod może prowadzić do rozwoju OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Ultracod może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których stwierdzono w

wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzenia spowodowane zażywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z silną depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Ultracod należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Jeśli takie objawy wystąpią, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują zachowania skierowane na zdobycie substancji uzależniających (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie zapasów leku). Postępowanie to obejmuje weryfikację jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Szczególną ostrożność zaleca się podczas stosowania u dzieci, młodzieży, młodych dorosłych.

W przypadku nagłego odstawienia leków przeciwbólowych stosowanych długotrwale w dużych dawkach niezgodnie z zaleceniami lekarza, mogą wystąpić bóle głowy jak również zmęczenie, bóle mięśniowe, nerwowość i objawy wegetatywne. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni po odstawieniu leku. Do tego czasu nie należy stosować żadnych leków przeciwbólowych, a tego produktu leczniczego nie należy ponownie stosować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli uśmierzanie bólu w reakcji na zwiększoną dawkę kodeiny jest niewystarczające, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidami. Może być wskazane zmniejszenie dawki lub weryfikacja sposobu leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego, i w ten sposób zwiększać ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania kodeiny z paracetamolem pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami konwulsyjnymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie tego produktu leczniczego, zwłaszcza depresję oddechową; są również bardziej podatni na hipertrofię, rozrost stercza i związane z wiekiem zaburzenie czynności nerek. U tych pacjentów występuje także większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych z powodu zatrzymania moczu wywołanego opioidami.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol

Ryzyko wystąpienia toksycznego działania paracetamolu może być zwiększone u pacjentów przyjmujących inne leki potencjalnie hepatotoksyczne lub leki, które indukują enzymy mikrosomalne wątroby, jak np. leki nasenne i przeciwpadaczkowe (takie jak glutetymid, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, topiramet), barbiturany, inhibitory MAO, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) oraz ryfampicyna, które mogą nasilić toksyczność paracetamolu oraz powodować zaburzenia czynności wątroby. Ten sam efekt obserwowany jest podczas nadużywania alkoholu. W wyniku działania indukującego metabolizm wątrobowy następuje

zwiększenie wytwarzania hepatotoksycznego, oksydacyjnego metabolitu paracetamolu.

Hepatotoksyczność występuje, w momencie gdy stężenie tego metabolitu przekracza wartość możliwą do związania z glutationem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Wskaźnik wchłaniania paracetamolu może być zwiększony przez metoklopramid lub domperydon. Żywica jonowymienna (taka jak kolestyramina) może zmniejszać wchłanianie jelitowe paracetamolu i potencjalnie zmniejszać jego skuteczność, jeśli jest przyjmowana w tym samym czasie. Jeśli to możliwe, odstęp między przyjmowaniem żywicy a przyjmowaniem paracetamolu musi być dłuższy niż 2 godziny.

W połączeniu z chloramfenikolem może wystąpić wyraźne spowolnienie jego eliminacji, związane ze wzrostem toksyczności.

Paracetamol może zwiększyć ryzyko krwawienia u pacjentów przyjmujących warfarynę i inne leki z grupy antagonistów witaminy K. U pacjentów przyjmujących paracetamol i leki z grupy antagonistów witaminy K, należy monitorować proces krzepnięcia krwi oraz obserwować pod kątem wystąpienia powikłań krwotocznych.

Przy jednoczesnym podawaniu paracetamolu i zydowudyny obserwowano zwiększenie skłonności do występowania neutropenii i hepatotoksyczności. Dlatego też ten lek powinien być jednocześnie stosowany z zydowudyną jedynie po wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka leczenia.

Przy jednoczesnym podawaniu paracetamolu z lamotryginą obserwowano zmniejszenie skuteczności działania lamotryginy, związane ze zwiększeniem jej klirensu wątrobowego.

Jednoczesne długotrwałe podawanie paracetamolu i NLPZ (przede wszystkim kwasu acetylosalicylowego) w większych dawkach zwiększa ryzyko nefropatii analgetycznej i innych działań niepożądanych dotyczących nerek.

Przy jednoczesnym przyjmowaniu produktów leczniczych lub środków spowalniających opróżnianie żołądka, takich jak propantelina, może dochodzić do spowolnienia wchłaniania i opóźnienia początku działania paracetamolu.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą zwiększyć klirens paracetamolu.

Kodeina

Jednoczesne podawanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) (np. tranilcyprominy) może nasilać działanie na ośrodkowy układ nerwowy i inne działania niepożądane o nieprzewidywalnym nasileniu (np. ryzyko przełomu nadciśnieniowego). Produkt leczniczy Ultracod jest przeciwwskazany u pacjentów obecnie otrzymujących lub którzy w okresie 2 tygodni przerwali leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (patrz punkt 4.3).

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. lekami uspokajającymi lub nasennymi, częściowo także z innymi lekami przeciwbólowymi, lekami antyhistaminowymi, neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, np. imipramina, amitryptylina; leki przeciwlękowe, leki przeciwnadciśnieniowe lub przeciwkaszlowe) obserwowano wzmoczenie działania sedatywnego oraz zahamowanie ośrodka oddechowego.

Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub pochodne leki

Ze względu na addytywne działanie hamujące ośrodkowy układ nerwowy, jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pochodne leki, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ultracod i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon (patrz punkt 4.4).

Alkohol i opioidy

Ze względu na addytywne działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, jednoczesne stosowanie alkoholu i opioidów zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Jednoczesne stosowanie z alkoholem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego stosowania kodeiny i leków wykrztuśnych, ponieważ kodeina może hamować odruch kaszlu.

Leki antyperystaltyczne i przeciwbiegunkowe

Jednoczesne stosowanie kodeiny z lekami antyperystaltycznymi i przeciwbiegunkowymi może zwiększać ryzyko ciężkiego zaparcia i depresji ośrodkowego układu nerwowego.

Agoniści-antagoniści receptorów opioidowych

Jednoczesne stosowanie kodeiny z częściowym agonistą (np. buprenorfiną) lub antagonistą (np. naltreksonem) może przyspieszać lub opóźniać działanie kodeiny.

Jednoczesne stosowanie z lekami antycholinergicznymi

Jednoczesne stosowanie kodeiny z lekami antycholinergicznymi lub lekami o działaniu antycholinergicznym (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwhistaminowymi, lekami przeciwpsychotycznymi, lekami zwiotczającymi mięśnie, lekami przeciw parkinsonizmowi) może powodować nasilenie antycholinergiczných działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania paracetamolu z kodeiną w okresie ciąży u ludzi. Dodatkowo nie ma dostępnych żadnych danych eksperymentalnych pochodzących z badań na zwierzętach.

Paracetamol i kodeina przenikają przez barierę łożyskową.

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodu lub noworodka. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej. Badania przeprowadzone na kobietach i ich dzieciach nie wykazały potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem paracetamolu w ciągu pierwszych 3 do 4 miesięcy ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych.

Jednakże w badaniach na ludziach potwierdzono istnienie związku pomiędzy występowaniem zaburzeń rozwoju układu oddechowego a stosowaniem kodeiny w pierwszym trymestrze ciąży. Kodeina może wywoływać depresję oddechową i objawy odstawienne u noworodków urodzonych przez matki, które stosowały kodeinę w trzecim trymestrze ciąży.

W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Ultracod w trzecim trymestrze ciąży oraz w trakcie porodu.

W okresie ciąży produkt leczniczy Ultracod należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza, tylko w przypadku, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

W przypadku podawania w czasie ciąży należy wziąć pod uwagę morfinomimetyczne właściwości kodeiny.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Ultracod jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Sam paracetamol może być stosowany podczas karmienia piersią w zwykle zalecanych dawkach. Karmione piersią niemowlęta otrzymują z mlekiem jedynie bardzo małe dawki leku. Do tej pory

zaobserwowano tylko jeden przypadek wystąpienia działania niepożądanego u niemowlęcia karmionego piersią – w postaci wysypki.

Kodeiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

W zalecanych dawkach leczniczych kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby niekorzystnie wpływały na karmione piersią niemowlę. Kodeina jest częściowo metabolizowana przez cytochrom P450 (CYP2D6) i jeżeli pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku matki mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu morfiny. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować u matki jak i karmionego piersią niemowlęcia objawy toksyczności opioidów. Zagrożące życiu działania niepożądane lub śmierć noworodka i (lub) niemowlęcia może wystąpić nawet po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

Opisano jeden przypadek śmiertelnego zatrucia morfiną noworodka karmionego piersią, poddanego ekspozycji na morfinę poprzez mleko kobiece. W tym przypadku matka była osobą o bardzo szybkim metabolizmie oraz otrzymywała wyższe dawki terapeutyczne kodeiny przez 13 dni.

Nowonarodzone niemowlęta, niedojrzałe niemowlęta oraz niemowlęta w gorszym stanie zdrowia mogą być bardziej wrażliwe. Podczas stosowania większych dawek obserwowano bezdech lub zahamowanie ośrodka oddechowego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ultracod może powodować senność, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz ostrości widzenia, upośledzenie zdolności umysłowych i (lub) fizycznych wymaganych do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego spożycia alkoholu lub jednoczesnego przyjmowania leków o działaniu ośrodkowym.

Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli czują się zmęczeni, dopóki nie zostanie udowodnione, że przyjmowanie produktu leczniczego nie ma wpływu na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie produktów leczniczych zawierających paracetamol z kodeiną może wywoływać następujące działania niepożądane (podział zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, oraz następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	trombocytopenia alergiczna, leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk Quinckego, duszność, zlewne poty (uderzenie gorąca), złe samopoczucie, obniżenie ciśnienia tętniczego aż do wstrząsu (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	częstość nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Zaburzenia psychiczne	częstość nieznana	stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	często	zmęczenie, zawroty głowy, bóle głowy o niewielkim nasileniu
	niezbyt często	zaburzenia snu

	bardzo rzadko	zahamowanie ośrodka oddechowego (w większych dawkach lub u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym lub po urazie głowy), euforia lub dysforia (w dużych dawkach), upośledzenie koordynacji wzrokowo-ruchowej i ostrości widzenia (w dużych dawkach lub u szczególnie wrażliwych pacjentów)
	częstość nieznana	napad padaczkowy, uspokojenie, senność
Zaburzenia oka	rzadko	zaburzenia widzenia lub zwężenie źrenic (w dużych dawkach)
Zaburzenia ucha i błędnika	rzadko	szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	często	obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenia (przy zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	duszność
	bardzo rzadko	skurcz oskrzeli (astma analgetyczna), obrzęk płuc (przy dużych dawkach, szczególnie u osób o upośledzonej czynności płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty (szczególnie na początku leczenia), zaparcia
	rzadko	suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana	cytolityczne zapalenie wątroby, które może prowadzić do ostrej niewydolności wątroby, zaburzenie czynności zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd, rumień, pokrzywka
	rzadko	wyprysk alergiczny
	bardzo rzadko	bardzo rzadko zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, takie jak: toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (ang. TEN), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS); ostra uogólniona osutka krostkowa, wykwity polekowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	częstość nieznana	zatrzymanie moczu

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Uwaga

Należy zalecić pacjentowi, by przy pierwszych objawach nadwrażliwości odstawił produkt leczniczy i natychmiast skonsultował się z lekarzem.

Żadne dostępne dane nie wskazują, by stosowanie produktu złożonego mogło wywierać działanie odmienne ilościowo lub jakościowo od działania każdej z zawartych w nim substancji stosowanych w monoterapii lub w szerszym spektrum, gdy produkt leczniczy stosowany jest zgodnie z zaleceniami.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Ultracod może prowadzić do uzależnienia, nawet gdy produkt jest stosowany w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy oraz leczenie przedawkowania paracetamolu i kodeiny odpowiadają połączeniu objawów i możliwości terapeutycznych występujących po zatruciu poszczególnymi substancjami oddzielnie.

Paracetamol

Pacjenci w podeszłym wieku, małe dzieci, pacjenci z zaburzeniami wątroby, przewlekłe nadużywający alkoholu lub przewlekłe niedożywieni, jak również pacjenci jednocześnie leczeni lekami indukującymi enzymy są w grupie zwiększonego ryzyka zatrucia, w tym zakończonego zgonem.

Objawy

Objawy zatrucia po przedawkowaniu paracetamolu pojawiają się po 24 - 48 godzinach.

Przedawkowanie paracetamolu może powodować cytolizę wątroby, która może prowadzić do niewydolności wątrobowokomórkowej, krwawień z przewodu pokarmowego, kwasicy metabolicznej, encefalopatii, śpiączki oraz zgonu. Niezależnie od tych zaburzeń, przedawkowanie paracetamolu może również prowadzić do zapalenia trzustki, ostrej niewydolności nerek i pancytopenii.

W pierwszym stadium zatrucia paracetamolem (dzień 1) obserwowano nudności, wymioty, jadłowstręt, błądliwość skóry, bóle brzucha, wzmożoną potliwość, senność i ogólne złe samopoczucie; w drugim stadium (dzień 2) subiektywny stan ulega poprawie, aczkolwiek opisywano powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz i dehydrogenazy mleczanowej oraz stężenia bilirubiny, wydłużenie czasu trombotoplastyny (zwiększenie wartości w teście Quicka), zmniejszenie wydalania moczu; w trzecim stadium (począwszy od 3. dnia po przedawkowaniu) opisywano wysoką aktywność aminotransferaz, żółtaczkę, zaburzenia krzepnięcia, hipoglikemię oraz przejście w śpiączkę wątrobową.

Postępowanie

- Mimo braku wczesnych objawów, pacjentów należy pilnie skierować do szpitala w celu uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej.
- W ciągu pierwszych 4 godzin zalecane jest postępowanie ogólne, takie jak np. podawanie węgla aktywnego, aspiracja i płukanie żołądka.
- Celowe jest regularne monitorowanie osocznego stężenia paracetamolu oraz powtarzanie prób wątrobowych. Osoczone stężenie paracetamolu należy oznaczyć po 4 godzinach od spożycia lub później (wcześniej oznaczone stężenia nie są wiarygodne).
- W celu obniżenia stężeń paracetamolu w osoczu można zastosować dializę.

- W celu związania cytotoksycznych metabolitów, w miarę możliwości w ciągu pierwszych 10 godzin od zatrucia, celowe jest dożylne podawanie donorów grup SH, np. merkaptaminy lub N-acetylocysteiny. Chociaż N-acetylocysteina jest najskuteczniejsza, jeśli zostanie wdrożona w tym okresie, nadal może zapewnić pewien stopień ochrony, jeśli zostanie podana nawet 48 godzin po spożyciu; w tym przypadku jest dłużej podawana.

Inne możliwości leczenia zatrucia paracetamolem zależą od stopnia, stadium oraz nasilenia objawów klinicznych zgodnie ze stopniami ogólnej intensywnej opieki medycznej.

Spożycie paracetamolu może mieć wpływ na laboratoryjne oznaczanie kwasu moczowego za pomocą kwasu fosfowolframowego i glukozy we krwi za pomocą oksydazy-peroksydazy glukozowej.

Kodeina

Objawy

Typowym objawem przedawkowania kodeiny jest skrajne zahamowanie ośrodka oddechowego. Objawy są identyczne w znacznym stopniu jak po zatruciu morfiną i charakteryzuje je początkowa ekscytacja, niepokój, bezsenność, po której w niektórych przypadkach następuje senność, skrajna senność aż do śpiączki; są one głównie związane ze zwężeniem źrenic, często z nudnościami, wymiotami, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, drgawkami, bólami głowy, utratą apetytu, zatrzymaniem moczu i zatrzymaniem stolca. Opisywano także sinicę, niedotlenienie, oziębienie i lepkość skóry, suchotę w ustach, reakcje nadwrażliwości, utratę napięcia mięśniowego i zniesienie odruchów przechodzące w otępienie, czasem bradykardię, tachykardię, arytmie i obniżenie lub zmiany ciśnienia tętniczego, sporadycznie – przede wszystkim u dzieci – obserwowano skurcz naczyń mózgowych.

Ciężkie zatrucie może prowadzić do bezdechu, zapaści krążeniowej, zatrzymania akcji serca i zgonu.

Postępowanie

Zasadniczo leczenie powinno być objawowe: należy przywrócić odpowiednią wymianę oddechową, zapewniając drożność dróg oddechowych i stosując mechaniczną wentylację.

Po zastosowaniu kodeiny w dawkach przewyższających 2 mg/kg masy ciała oraz rozwoju objawów klinicznych, należy monitorować czynność oddechową aż do ustąpienia objawów, z gotowością do wykonania natychmiastowej resuscytacji, zaś w przypadku braku objawów należy monitorować czynność oddechową, przez co najmniej 5 godzin od momentu przyjęcia kodeiny.

W przypadku wystąpienia depresji oddechowej działanie kodeiny można zahamować poprzez podanie antagonisty opioidów, tj. naloksonu (dawkowanie u dorosłych: 0,4 – 2 mg dożylnie; w razie potrzeby dawkę można powtarzać co 2-3 min). Działanie kodeiny utrzymuje się dłużej niż działanie naloksonu. Jeżeli mimo podania 10 mg naloksonu nie uzyskuje się pożądanego efektu, należy koniecznie rozważyć trafność rozpoznania zatrucia opioidami.

Jeżeli niemożliwe jest zastosowanie naloksonu, wskazane jest działanie objawowe; przede wszystkim ułożenie poszkodowanej osoby w pozycji bocznej ustalonej, sztuczna wentylacja i leczenie przeciwwstrząsowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, kodeina i paracetamol;
kod ATC: N02AJ06

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Mechanizm działania nie został jednoznacznie wyjaśniony. Wykazano, że paracetamol prowadzi w znacznie większym stopniu do zahamowania ośrodkowej, niż obwodowej, syntezy prostaglandyn. Paracetamol hamuje także

działanie endogennych substancji pirogennych na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu, wywierając działanie przeciwgorączkowe.

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Kodeina działa poprzez receptory opioidowe μ , aczkolwiek kodeina ma małe powinowactwo do tych receptorów, a jej działanie przeciwbólowe jest wynikiem przekształcenia do morfiny. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocyceptywnego.

Połączenie paracetamolu i kodeiny było porównywane w badaniach klinicznych z różnymi lekami przeciwbólowymi i placebo. Produkt złożony był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż placebo. Niektóre badania wykazały, że skuteczność przeciwbólowa połączenia jest większa niż skuteczność obu substancji w monoterapii, pod warunkiem nieprzekroczenia odpowiedniego poziomu ryzyka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

U ludzi, wchłanianie paracetamolu po podaniu doustnym jest szybkie (maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu 0,5-1,5 godziny od przyjęcia) i całkowite. Jego całkowita dostępność biologiczna wynosi między 65 a 89%. Wskazuje to na obecność efektu pierwszego przejścia w wysokości 20% do 40%. Zastosowanie na pusty żołądek jest związane ze zwiększonym wchłanianiem, nie ma jednak wpływu na dostępność biologiczną. W przypadku jednoczesnego spożycia posiłku wchłanianie paracetamolu jest mniejsze a stężenia w osoczu istotnie zmniejszone. W niewielkim stopniu wiąże się on z białkami osocza, jednakże w większym stopniu w przypadku przedawkowania – w wyjątkowych przypadkach do ponad 50%. Jego metabolizm enzymatyczny zachodzi głównie w wątrobie, przede wszystkim poprzez bezpośrednie sprzęganie z kwasami glukuronowym i siarkowym (odpowiednio 55% i 35%). Powstaje także niewielka ilość p-aminofenolu i pochodnych N-hydroksy, które są następnie przekształcane do nietoksycznych dla tkanek imin chinonowych. Są one wiązane z glutationem w sposób zależny od dawki. Metabolity są wydalone przez nerki. Mniej niż 5% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej. Całkowity klirens wynosi około 350 ml/min. Czas połowicznej eliminacji z osocza wynosi 1,5-2,5 godziny. Całkowita eliminacja zachodzi w ciągu 24 godzin. Szczyt działania i średni czas działania (4-6 godzin) koreluje mniej więcej ze stężeniem w osoczu. Paracetamol przenika przez łożysko i pojawia się w mleku matek karmiących. Po jednorazowym podaniu dawki wynoszącej 650 mg średnie stężenie mierzone w mleku wynosiło 11 $\mu\text{g/ml}$. U osób w wieku powyżej 65 lat obserwowano istotne zmniejszenie klirensu osoczkowego kreatyniny.

Kodeina

Wchłanianie kodeiny po podaniu doustnym jest szybkie. Jej dostępność biologiczna po podaniu doustnym (w porównaniu z dawką podawaną domięśniowo) wynosi jedynie około 54%, z uwagi na silny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po około 1 godzinie. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 25-30%.

Kodeina przenika do krwiobiegu płodu. Po zastosowaniu dużych dawek, istotne farmakologicznie stężenie kodeiny obserwowano w mleku matek karmiących. Metabolizm zachodzi w wątrobie (ze znaczną zmiennością osobniczą).

Kodeina jest metabolizowana głównie na drodze glukuronidacji do 6-glukuronidu kodeiny. Mniejszy szlak metabolizmu obejmuje O-demetylację prowadząc do powstania morfiny, N-demetylację do norkodeiny oraz zarówno O- jak i N-demetylację do normorfiny. Morfina i norkodeina są następnie przekształcane w glukurokonjugaty. Czas połowicznej eliminacji wynosi 3-5 godzin; w przypadku niewydolności nerek ulega wydłużeniu do 9-18 godzin, jest wolniejszy także u osób starszych. Niezmieniona kodeina (około 10% kodeiny) oraz jej metabolity są głównie wydalone drogami moczowymi w ciągu 48 godzin ($84,4 \pm 15,9\%$). O-demetylacja kodeiny do morfiny jest katalizowana przez izoenzym 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6), który wykazuje polimorfizm genetyczny, mogący mieć wpływ na skuteczność i toksyczność kodeiny. Polimorfizm genetyczny CYP2D6 prowadzi do fenotypów o bardzo szybkim, szybkim i wolnym metabolizmie.

Szczególne grupy

Osoby o wolnym i bardzo szybkim metabolizmie w odniesieniu do CYP2D6

W wyniku różnic genetycznych około 7% populacji kaukaskiej nie posiada czynnego enzymu CYP2D6, a osoby te nazywane są osobami o wolnym metabolizmie. U tych pacjentów efekt leczniczy może być mniej zaznaczony, ponieważ nie jest tworzona morfina. Około 5,5% populacji rasy kaukaskiej to osoby o bardzo szybkim metabolizmie. Osoby o bardzo szybkim metabolizmie mają dwie lub więcej kopii genów kodujących enzym CYP2D6 i dlatego wykazują znacząco zwiększoną aktywność CYP2D6. U tych pacjentów występują większe stężenia morfiny w osoczu i z tego względu istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z morfiną (patrz punkty 4.4 i 4.6). Szczególnie istotne jest uwzględnienie tego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia aktywnego metabolitu 6-glukuronidu morfiny. Odmianę genetyczną enzymu CYP2D6 można określić za pomocą genotypowania. Paracetamol i kodeinę charakteryzuje porównywalny stopień wchłaniania i czas do osiągnięcia maksymalnych stężeń w osoczu, podobny czas działania, różny natomiast i wzajemnie się uzupełniający mechanizm działania; stadia transformacji biologicznej nie kolidują ze sobą oraz nie obserwowano też wzajemnego hamowania na etapie eliminacji przez nerki. Na różnych modelach zwierzęcych obserwowano addycyjne działanie przeciwbólowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania dla paracetamolu zgodne z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne. Paracetamol i fosforan kodeiny należą do substancji czynnych o ugruntowanym zastosowaniu w produktach leczniczych, o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa. Wyniki badań nieklinicznych nie wnoszą dodatkowo żadnych znaczących informacji o zastosowaniu terapeutycznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

celuloza mikrokrystaliczna
skrobia żelowana, kukurydziana
kroscarmeloza sodowa
powidon K-30
kwas stearynowy
krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały, nieprzezroczysty blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku.
Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 60, 100 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14985

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 grudnia 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 stycznia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2026