

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Paracetamol + Codeine APAP, 500 mg + 15 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY**

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) i 15 mg kodeiny fosforanu półwodnego (*Codeini phosphas hemihydricus*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 0,32 mg lecytyny sojowej (E 322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana

Białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 17,1 mm x 7,6 mm, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia a nie podział na równe dawki.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Ból o średnim i dużym nasileniu, różnego pochodzenia np. ból głowy, ból po ekstrakcji zęba, ból kostno-stawowy (także pourazowy), ból pourazowy tkanek miękkich, ból miesiączkowy, nerwobóle.

W leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustępuje po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii) kodeinę można stosować u młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

W celu zapobiegania tolerancji produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie doraźnie.

Produkt leczniczy przeznaczony dla osób dorosłych i młodzieży, o masie ciała powyżej 50 kg.

##### Dawkowanie

##### Dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej:

1 do 2 tabletek do 4 razy na dobę, w odstępach co 6 godzin. Maksymalnie 6 tabletek na dobę (co odpowiada 3 g paracetamolu i 90 mg kodeiny fosforanu na dobę).

##### Młodzież w wieku 12-15 lat:

1 tabletki w odstępach co 6 godzin. Maksymalnie 4 tabletki na dobę (co odpowiada 2 g paracetamolu i 60 mg kodeiny fosforanu na dobę).

#### Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP 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).

Produkt leczniczy Paracetamol + Codeine APAP jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat w objawowym leczeniu kaszlu i (lub) przeziębienia (patrz punkt 4.3).

#### Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Paracetamol+Codeine APAP u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat z zaburzeniami czynności układu oddechowego w objawowym leczeniu kaszlu i (lub) przeziębienia (patrz punkt 4.4).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Produkt leczniczy Paracetamol + Codeine APAP należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku lub osób osłabionych (ponieważ pacjenci ci mogą być bardziej wrażliwi na działanie opioidów).

Osoby te mogą wymagać zastosowania zmniejszonej dawki produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP, tabletki (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek:*

Pacjenci, u których rozpoznano zaburzenia czynności nerek, przed przyjęciem leku muszą skonsultować się z lekarzem. W przypadku podawania paracetamolu pacjentom z niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki i zwiększenie minimalnego odstępu między każdym podaniem do co najmniej 6 godzin. Ograniczenia związane ze stosowaniem takiego skojarzenia leków u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wynikają przede wszystkim z zawartości paracetamolu w produkcie (patrz punkt 4.4)

Osoby dorosłe:

<b>Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)</b>	<b>Dawka</b>
10-50 ml/min	500 mg co 6 godzin
< 10 ml/min	500 mg co 8 godzin

##### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Pacjenci, u których rozpoznano zaburzenia czynności wątroby lub zespół Gilberta, przed przyjęciem leku muszą skonsultować się z lekarzem. Ograniczenia związane ze stosowaniem takiego skojarzenia leków u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynikają przede wszystkim z zawartości paracetamolu w produkcie (patrz punkt 4.4)

Osoby dorosłe:

Maksymalna dobową dawką paracetamolu nie powinna przekraczać 2 g w następujących sytuacjach, o ile lekarz nie zalecił inaczej:

- Osoby dorosłe lub młodzież o masie ciała poniżej 50 kg.
- Łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzinna niehemolityczna żółtaczką).
- Przewlekły alkoholizm.
- Odwodnienie.
- Przewlekłe niedożywienie.

Czas stosowania

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni, a jeśli nie uda się osiągnąć skutecznego złagodzenia bólu, należy zalecić pacjentom (opiekunom) zasięgnięcie opinii lekarza. Do doraźnego stosowania.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Nie przekraczać zalecanej dawki dobowej ani określonej liczby dawek ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.9). Minimalny odstęp pomiędzy dawkami: 4 godziny dla dorosłych i 6 godzin dla młodzieży. Jeśli ból lub gorączka utrzymują się dłużej niż 3 dni lub się nasilają, lub jeśli wystąpią jakiegokolwiek inne objawy, należy przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem (patrz powyżej Czas stosowania).

#### Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Paracetamol+Codeine APAP 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).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na paracetamol, kodeinę, opioidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba alkoholowa.
- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe lub uraz głowy, (patrz punkt 4.8).
- Stosowanie inhibitorów MAO oraz okres do 2 tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.4 i 4.5).
- W czasie jednej godziny od przyjęcia kolestyraminy (patrz punkt 4.5).
- U kobiet w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- U dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2).
- U dzieci w wieku poniżej 12 lat w objawowym leczeniu kaszlu i (lub) przeziębienia ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).
- U dzieci i młodzieży (w wieku 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność wątroby i (lub) nerek.
- Masa ciała poniżej 50 kg (patrz punkt 4.2).
- Niewydolność oddechowa.
- U osób z ostrym atakiem astmy.
- Produkt leczniczy zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

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

#### **Paracetamol**

Pacjenci, u których rozpoznano zaburzenia czynności wątroby lub nerek, przed przyjęciem leku muszą skonsultować się z lekarzem. Choroba podstawowa wątroby zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby związanego z paracetamolem. Ryzyko przedawkowania jest większe w przypadku pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby bez marskości.

Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających paracetamol.

W następujących przypadkach paracetamol należy podawać wyłącznie z zastosowaniem szczególnej ostrożności:

- Niewydolność wątrobowokomórkowa
- Niewydolność nerek ( $GFR \leq 50$  ml/min)
- Zespół Gilberta (rodzinna niehemolityczna żółtaczka)
- Jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na czynność wątroby
- Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
- Niedokrwistość hemolityczna
- Niedobór glutationu
- Odwodnienie
- Przewlekłe niedożywienie
- Osoby w podeszłym wieku, dorosłe i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg.

Przewlekłe stosowanie dowolnego typu leku przeciwbólowego w przypadku bólu głowy może spowodować jego pogorszenie. Należy poinformować pacjenta, że jeżeli występuje taka sytuacja lub jej podejrzenie, powinien skontaktować się z lekarzem, który podejmie decyzję o odstawieniu leku. Rozpoznanie bólu głowy z powodu nadużywania leków należy podejrzewać u pacjentów cierpiących na częste lub codzienne bóle głowy pomimo regularnego stosowania leków przeciwbólowych (lub ze względu na takie stosowanie).

Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na astmę uczulonych na kwas acetylosalicylowy, ponieważ obserwowano niewielkie skurcze oskrzeli związane ze stosowaniem paracetamolu (reakcja krzyżowa).

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.

W razie przedawkowania należy niezwłocznie uzyskać poradę medyczną nawet w przypadku dobrego samopoczucia, ponieważ istnieje ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

### **Kodeina**

Pacjenci stosujący inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) obecnie lub w ciągu ostatnich dwóch tygodni nie powinni stosować tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5).

Produkt leczniczy Paracetamol + Codeine APAP należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku lub osłabionych (ponieważ pacjenci ci mogą być bardziej wrażliwi na działanie opioidów) (patrz punkt 4.2).

Uzależnienie od opioidów może wystąpić szczególnie przy długotrwałym stosowaniu kodeiny (patrz poniżej Tolerancja i zaburzenie związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie))

### **Metabolizm przy udziale enzymu CYP2D6**

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej czynnego metabolitu. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub pacjent nie ma tego enzymu, nie będzie uzyskane odpowiednie działanie terapeutyczne. Z danych szacunkowych wynika, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak, jeśli u pacjenta występuje szybki lub bardzo szybki metabolizm,

istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych toksyczności opioidów, nawet w zwykle zalecanych dawkach. U tych pacjentów następuje szybkie przekształcenie kodeiny w morfinę, co prowadzi do większych niż oczekiwane stężeń morfiny w surowicy.

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

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

<b>Populacja</b>	<b>Częstość %</b>
Afrykańska / Etiopska	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6%
Węgierska	1,9%
Północnoeuropejska	1% do 2%

Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających kodeinę.

Produkt leczniczy Paracetamol + Codeine APAP należy stosować ostrożnie u osób z przerostem gruczołu krokowego, osób z zapalnymi chorobami jelit lub chorobą Addisona.

Pacjenci z zaburzeniami niedrożności jelit albo ostrymi chorobami żołądkowo-jelitowymi powinni skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem tego produktu.

Pacjenci, u których wykonano cholecystektomię, powinni skonsultować się lekarzem przed przyjęciem tego produktu, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić ostre zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego (patrz punkt 4.8), 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.

#### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych.

Jednoczesne stosowanie produktu Paracetamol + Codeine APAP oraz leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu. Z tego względu leczenie skojarzone z tymi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

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

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

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Paracetamol + Codeine APAP, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP może prowadzić do rozwoju OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP 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 Paracetamol + Codeine APAP 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.

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.

### Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródśennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3 i 4.2).

Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach znajdujących się w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

### Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Nie zaleca się stosowania kodeiny 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.

### Dodatkowe informacje dotyczące stosowania produktu Paracetamol + Codeine APAP

Produkt leczniczy wyłącznie do doraźnego stosowania, w dawkach nie większych niż zalecane, a czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni (patrz punkt 4.2).

### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczej

Produkt leczniczy zawiera 0,32 mg lecytyny sojowej (E 322) w jednej tabletkie. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję (patrz punkt 4.3).

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

### **Paracetamol**

Działanie przeciwkrzepliwie warfaryny i innych pochodnych kumaryny może być zwiększone w wyniku przedłużonego regularnego codziennego stosowania paracetamolu, a ponadto podwyższone jest ryzyko wystąpienia krwawień; natomiast dawki przyjmowane sporadycznie nie mają istotnego wpływu.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i dlatego może wchodzić w interakcję z innymi lekami metabolizowanymi w ten sam sposób albo może hamować lub indukować ten szlak metaboliczny, powodując hepatotoksyczność, zwłaszcza w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Szybkość wchłaniania paracetamolu może być obniżona przez kolestyraminę. Nie należy stosować kolestyraminy w ciągu godziny od przyjęcia paracetamolu.

W przypadku jednoczesnego stosowania probenecydu dawkę paracetamolu należy zmniejszyć, ponieważ probenecyd zmniejsza klirens paracetamolu o 50%, gdyż hamuje sprzężanie paracetamolu z kwasem glukuronowym.

Dostępne są ograniczone dowody wskazujące na to, że paracetamol może wpływać na parametry farmakokinetyczne chloramfenikolu, ale krytykowano ich znaczenie, ponadto wydaje się, że brakuje dowodów na klinicznie istotne interakcje. Chociaż rutynowe monitorowanie nie jest potrzebne, ważne jest, aby pamiętać o tej potencjalnej interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków, zwłaszcza u pacjentów niedożywionych.

Metoklopramid zwiększa szybkość wchłaniania paracetamolu i jego maksymalny poziom w osoczu. Ponieważ całkowita ilość wchłoniętego paracetamolu nie zmieniła się, prawdopodobnie ta interakcja nie jest klinicznie istotna, aczkolwiek szybszy początek działania może być korzystny.

Domperidon może przyspieszyć wchłanianie paracetamolu w jelicie i ten efekt może być korzystny w przebiegu migreny.

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).

### **Kodeina**

Kodeina może antagonizować działanie metoklopramidu i domperidonu na motorykę przewodu pokarmowego.

Kodeina zwiększa ośrodkowe działanie depresyjne substancji powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego, takich jak alkohol, leki znieczulające, leki nasenne, leki uspokajające, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz fenotiazyny.

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

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą wchodzić w interakcję z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAOI) i skutkować wystąpieniem zespołu serotoninowego, dlatego stosowanie produktu jednocześnie z MAOI i w okresie do 2 tygodni po ich odstawieniu jest przeciwwskazane.

Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub leki pochodne:

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających np. benzodiazepin lub leków pochodnych zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

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

### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Paracetamol

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z 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.

#### Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Paracetamol i stosowana w zalecanych dawkach leczniczych kodeina oraz jej czynny metabolit (morfina) przenikają do mleka kobiecego w nieznacznych ilościach i jest mało prawdopodobne, aby działały szkodliwie na karmione piersią niemowlę. Jeśli jednak pacjentka należy do grupy osób bardzo szybko metabolizujących z udziałem enzymu CYP2D6, w jej mleku może być większe stężenie morfiny. W bardzo rzadkich wypadkach może to spowodować u niemowlęcia objawy toksyczności opioidów, również z możliwością zgonu.

#### Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu produktu Paracetamol + Codeine APAP na płodność.

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

Produkt leczniczy może powodować zawroty głowy i senność (patrz punkt 4.4). Nie stosować produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### 4.8 Działania niepożądane

Stosowanie produktu leczniczego zawierającego paracetamol z kodeiną może wywoływać wymienione niżej działania niepożądane przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą konwencją dotyczącą częstości MedDRA: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, duszność, zlewne poty, złe samopoczucie, obniżenie ciśnienia tętniczego aż do wstrząsu (pojedyncze przypadki)
	Częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zmęczenie, zawroty głowy, bóle głowy (o niewielkim nasileniu)
	Niezbyt często	zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	zahamowanie ośrodka oddechowego (po zastosowaniu większych dawek lub u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem

		śródczaszkowym bądź po urazie głowy)*, euforia lub dysforia (po zastosowaniu dużych dawek), zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej (po zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia oka	Rzadko	zaburzenia widzenia lub zwężenie źrenic (po zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	Często	zmniejszenie ciśnienia tętniczego, omdlenie (po zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	dusznosc
	Bardzo rzadko	skurcz oskrzeli, obrzęk płuc (po zastosowaniu dużych dawek, szczególnie u osób z upośledzoną czynnością płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności, wymioty (zwłaszcza na początku leczenia), zaparcie
	Rzadko	suchość w jamie ustnej
	Częstość nieznana	ostre zapalenie trzustki (u osób po przebytej cholecystektomii)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka, świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka
	Rzadko	wyprysk alergiczny
	Bardzo rzadko	ciężkie skórne reakcje niepożądane, takie jak: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS); ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)
	Częstość nieznana	nadmierne pocenie się
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

\* Kodeina może powodować depresję oddechową, szczególnie w przypadku przedawkowania i u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego.

### Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP 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).

Po przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy niepokoju i drażliwości.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

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

#### **Uwaga:**

Należy zalecić pacjentowi, aby przy pierwszych objawach nadwrażliwości przerwał stosowanie produktu leczniczego i natychmiast skonsultował się z lekarzem.

Dostępne dane nie wskazują, aby stosowany zgodnie z zaleceniami złożony produkt leczniczy miał inne działania niepożądane (ilościowo lub jakościowo) niż każda z zawartych w nim substancji czynnych stosowana w monoterapii.

#### 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.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Kodeina

Jednoczesne spożywanie alkoholu i przyjmowanie leków psychotropowych może nasilić objawy przedawkowania.

#### Objawy

W wyniku przedawkowania kodeiny może wystąpić zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego, w tym depresja układu oddechowego. Wprawdzie znaczne nasilenie tych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, ale w przypadku jednoczesnego stosowania leków uspokajających, picia alkoholu lub znacznego przedawkowania produktu leczniczego Paracetamol + Codeine APAP zwiększa się ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Można zaobserwować zwężenie źrenic, często występują nudności i wymioty. Niedociśnienie tętnicze i tachykardia są możliwe, ale mało prawdopodobne.

#### Leczenie

Leczenie przedawkowania kodeiny jest objawowe i podtrzymujące, włącznie z zapewnieniem drożności dróg oddechowych i monitorowaniem czynności życiowych do momentu uzyskania stabilizacji parametrów życiowych. Jeśli od zażycia produktu leczniczego (ponad 350 mg kodeiny u osoby dorosłej lub ponad 5 mg/kg mc. u dziecka) nie upłynęła godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywnego. W przypadku śpiączki lub depresji układu oddechowego należy podać nalokson. Nalokson należy do grupy konkurencyjnych antagonistów i ma krótki okres półtrwania, dlatego u pacjentów z ciężkim zatruciem kodeiną może być konieczne stosowanie dużych, powtarzalnych dawek. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 4 godziny od zażycia produktu leczniczego lub przez 8 godzin w przypadku leczenia podtrzymującego naloksonem.

### Paracetamol

Przedawkowanie ma szczególne znaczenie u osób w podeszłym wieku (przedawkowanie po zastosowaniu dawki leczniczej lub częste nieumyślne przedawkowanie) oraz u małych dzieci, gdyż może być przyczyną zgonu.

Do czynników ryzyka należą:

- długotrwałe przyjmowanie karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu, ryfampicyny, ziela dziurawca lub innych leków indukujących enzymy wątrobowe;
- regularne spożywanie alkoholu;
- nadmierna utrata glutationu, np. w przebiegu zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażeń HIV, głodzenia, charłactwa.

## Objawy

Objawami przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach są: nudności, wymioty, utrata łaknienia, bladość i bóle brzucha. Przedawkowanie wynikające z jednorazowego przyjęcia przez osobę dorosłą co najmniej 10 g paracetamolu, a przez dziecko dawki co najmniej 150 mg/kg mc., powoduje rozpad komórek wątroby, który może prowadzić do całkowitej i nieodwracalnej martwicy i w konsekwencji do niewydolności wątroby, kwasicy metabolicznej, encefalopatii, będących potencjalną przyczyną śpiączki i zgonu. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka przyjęcie 5 g lub więcej paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby.

W czasie od 12 do 48 godzin od przedawkowania obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz i LDH, zwiększenie stężenia bilirubiny i skrócenie czasu protrombinowego.

Uszkodzenie wątroby może być widoczne po upływie 12 do 48 godzin od zażycia. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy. W ciężkich zatruciach niewydolność wątroby może prowadzić do kwasicy metabolicznej, krwawień, hipoglikemii, obrzęku mózgu i zgonu. Nawet przy braku ciężkiego uszkodzenia wątroby może rozwinąć się ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalikową z bólem w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem. Obserwowano również zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

## Leczenie

Po przedawkowaniu paracetamolu istotne jest szybkie podjęcie leczenia. Pacjenta należy natychmiast przetransportować do szpitala w celu podjęcia natychmiastowego leczenia. Objawy przedawkowania mogą być ograniczone do nudności i wymiotów, i mogą nie odzwierciedlać stopnia przedawkowania i ryzyka uszkodzenia narządów wewnętrznych. Należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia początkowego stężenia paracetamolu. Należy usunąć niewchłonięty paracetamol, stosując płukanie żołądka. Jeśli od przyjęcia produktu leczniczego nie upłynęła godzina, wskazane jest podanie węgla aktywnego. Należy kontrolować stężenie paracetamolu w surowicy po 4 godzinach od przyjęcia paracetamolu lub później (wcześniejsze wyniki są niewiarygodne). Stosowanie N-acetylocysteiny może być pomocne w okresie do 24 godzin od przyjęcia paracetamolu, chociaż najbardziej skuteczne jest jej podanie przed upływem 8 godzin od przyjęcia paracetamolu. Skuteczność odtrutki zmniejsza się gwałtownie po tym czasie. Jeśli to konieczne, N-acetylocysteinę można podać dożylnie zgodnie ze schematem dawkowania tego leku. W przypadku braku wymiotów doustnie podana metionina może być właściwą alternatywą w miejscach odległych od szpitala. Leczenie pacjentów, u których wystąpiła ciężka niewydolność wątroby po 24 godzinach od przyjęcia paracetamolu, powinno być skonsultowane z Centrum Toksykologii lub oddziałem hepatologicznym.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, anilidy, preparaty złożone z wyłączeniem psycholeptyków.

Kod ATC: N02BE51

Paracetamol + Codeine APAP jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym dwie substancje czynne: paracetamol i kodeinę.

Paracetamol hamuje obwodowe przekazywanie bólu przez hamowanie syntezy prostagladyn; działa również przeciwgorączkowo. Wykazuje słabe działanie przeciwzapalne oraz praktycznie nie wpływa na agregację płytek krwi.

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Działa poprzez receptory opioidowe  $\mu$ , 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.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie około 30-60 minut. Przenika do płynów ustrojowych i narządów wewnętrznych, a w około 25% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowany w wątrobie. Okres półtrwania paracetamolu wynosi 3-4 godziny. Około 90%-100% dawki przyjętego paracetamolu pojawia się w moczu już w ciągu pierwszego dnia. Paracetamol wydalany jest z moczem w postaci glukuronidów i siarczanów. Kodeina łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie około 60 minut. Okres półtrwania kodeiny wynosi od 3,5 do 4 godzin. Kodeina metabolizowana jest w wątrobie do morfiny i norkodeiny. Wydalana jest w moczu głównie w postaci pochodnych glukuronowych. Całkowite wydalanie w moczu następuje po 24 godzinach.

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

Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Powidon (K-30)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Krospowidon XL 10  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Otoczka Opadry AMB white OY-B28920: alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E 171), talk, lecytyna sojowa, guma ksantan.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Bliстер PVC/PVDC/Aluminium zawierający 10 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

US Pharmacia Sp. z o.o.  
ul. Ziębicka 40  
50 - 507 Wrocław

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

Pozwolenie nr 28644

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10-10-2024

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