

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Codamol, 30 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg kodeiny fosforanu półwodnego i 500 mg paracetamolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 2,93 mg lecytyny sojowej (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach 8,5 x 17 mm, z oznaczeniem „5 3” po jednej stronie, z linią podziału.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o średnim i dużym nasileniu u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Kodeina jest wskazana do stosowania u pacjentów w wieku powyżej 12 lat w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Okres trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni i jeśli nie osiągnięto skutecznego złagodzenia bólu, pacjenci (opiekunowie) powinni zasięgnąć opinii lekarza.

Dorośli w wieku powyżej 18 lat: jedna lub dwie tabletki, nie częściej niż co 4 godziny, maksymalnie 8 tabletek na dobę.

Maksymalna dawka dobową

- Maksymalna dawka dobową paracetamolu nie może być większa niż 4000 mg.
- Maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1000 mg (2 tabletki).

Osoby w podeszłym wieku: jak u osób dorosłych, jednakże może być konieczne zmniejszenie dawki. Patrz ostrzeżenia.

Niewydolność nerek

W przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę:

Przesączanie kłębuszkowe	Dawka
10 – 50 ml/min	Jedna tabletko Co-Codamol 500 mg+30 mg co 6 godzin
< 10 ml/min	Jedna tabletko Co-Codamol 500 mg+30 mg co 8 godzin

Niewydolność wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Przewlekła choroba alkoholowa

Przewlekłe spożywanie alkoholu może obniżyć próg toksyczności paracetamolu. U takich pacjentów, minimalny odstęp pomiędzy dwiema dawkami powinien wynosić 8 godzin. Nie przekraczać dawki 2 g paracetamolu na dobę.

Dzieci i młodzież

Młodzież o masie ciała powyżej 50 kg i w wieku od 16 lat: jedna lub dwie tabletki nie częściej niż co 6 godzin, maksymalnie 8 tabletek na dobę.

Dzieci w wieku od 12 do 15 lat: jedna tabletko nie częściej niż co 6 godzin, maksymalnie 4 tabletki na dobę.

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 mechanizmem metabolizmu kodeiny do morfiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Tabletki powlekane Co-Codamol są przeznaczone do podawania doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, soję lub orzeszki ziemne, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałków podniebiennych i (lub) migdałka gardłowego w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródseennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
- U kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).
- U pacjentów z rozpoznaniem bardzo szybkim metabolizmem z udziałem enzymu CYP2D6.

Stany, w których stosowanie morfiny i opioidów jest przeciwwskazane, np.:

- ostra astma oskrzelowa
- depresja oddechowa
- ostra choroba alkoholowa
- niewydolność wątroby
- urazy głowy
- podwyższone ciśnienie śródczaszkowe
- przebyta operacja dróg żółciowych
- jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO lub w ciągu 14 dni od ich zastosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie dawek większych niż zalecane niesie ze sobą ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby. Leczenie z zastosowaniem antidotum należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Długotrwałe stosowanie może prowadzić do rozwoju tolerancji, a także uzależnienia fizycznego i psychicznego.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych (> 3 miesiące) co dwa dni lub częściej może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia bólów głowy. Bólu głowy wywołanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (polekowy ból głowy) nie należy leczyć przez zwiększenie dawki. W takich przypadkach, leki przeciwbólowe należy odstawić po konsultacji z lekarzem.

Nagle odstawienie po długotrwałym, nieprawidłowym stosowaniu leków przeciwbólowych w dużych dawkach może prowadzić do wystąpienia bólów głowy, zmęczenia, bólu mięśni, nerwowości i objawów autonomicznych. Powyższe objawy odstawienia ustępują w ciągu kilku dni. Do tego czasu należy unikać dalszego przyjmowania leków przeciwbólowych i nie rozpoczynać ich ponownego stosowania bez zasięgnięcia opinii lekarza.

Paracetamol z kodeiną należy stosować z ostrożnością u pacjentów:

- uzależnionych od opioidów
- z niedoczynnością tarczycy
- z rozrostem gruczołu krokowego
- z niewydolnością kory nadnerczy
- z ostrą niedokrwistością hemolityczną w przebiegu chorób wątroby.

Paracetamol z kodeiną należy stosować ze szczególną ostrożnością i w zmniejszonych dawkach u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
- z zaburzeniami czynności wątroby lub chorobą alkoholową
- niedożywionych lub odwodnionych.

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, odpowiednie działanie przeciwbólowe nie zostanie uzyskane. 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 wywołanych toksycznością 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.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują dezorientację, senność, płytki oddech, małe 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 bardzo 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% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%

Węgierska	1,9%
Północno-europejska	1%-2%

Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałków podniebiennych i (lub) migdałka gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródśennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach mieszczących się w odpowiednim zakresie. Istnieją jednak dowody, że te dzieci bardzo szybko, albo szybko metabolizują 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.

Należy zachować ostrożność podczas podawaniu produktu leczniczego pacjentom, których stan może się pogorszyć w następstwie stosowania opioidów, w szczególności pacjentom w podeszłym wieku, którzy mogą być wrażliwi na ośrodkowe i żołądkowo-jelitowe działanie produktu leczniczego, pacjentów jednocześnie stosujących leki o działaniu hamującym na OUN, pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego oraz pacjentów z chorobą zapalną jelit lub niedrożnością jelit. Należy również zachować ostrożność, jeżeli rozważane jest długotrwałe leczenie.

Należy przestrzec pacjentów przed przekraczaniem zalecanej dawki i jednoczesnym przyjmowaniem innych produktów leczniczych zawierających paracetamol.

Stosunek korzyści do ryzyka podczas ciągłego stosowania produktu leczniczego powinien być regularnie oceniany przez lekarza przepisującego lek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Co-Codamol w skojarzeniu z: chinidyną. Następujące leki stosowane w skojarzeniu z produktem leczniczym Co-Codamol mogą wymagać dostosowania dawki: leki neuroleptyczne, leki przeciwdepresyjne, warfaryna, leki indukujące enzymy, takie jak niektóre leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoklopramid, cholestyramina i chloramfenikol.

Podczas stosowania produktu leczniczego nie należy pić alkoholu.

Kodeina

Interakcje farmakokinetyczne

Kodeina prawdopodobnie działa przez O-demetylację do morfiny przez enzym CYP2D6. Ta bioaktywacja jest hamowana przez określone produkty lecznicze, np. chinidynę, terbinafinę, określone leki przeciwdepresyjne i neuroleptyczne, itp. Leki te hamują działanie kodeiny. Interakcja ta została udokumentowana w badaniach u zdrowych osób i (lub) badaniach pilotażowych u pacjentów.

Przeprowadzono bezpośrednie badania z zastosowaniem chinidyny, będącej bardzo silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, w związku tym takiego skojarzenia należy unikać.

Leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne również działają hamująco na enzym CYP2D6, co oznacza, że takie skojarzenia mogą wymagać dostosowania dawki.

Leki indukujące enzymy, takie jak ryfampicyna, barbiturany, niektóre leki przeciwpadaczkowe, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), itp. mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia morfiny w osoczu (patrz także interakcje z paracetamolem poniżej).

Paracetamol

Interakcje farmakodynamiczne

Regularne stosowanie paracetamolu może zwiększyć działanie przeciwzakrzepowe warfaryny oraz innych leków z grupy kumaryny i zwiększyć ryzyko krwawienia. Działanie to może wystąpić już przy dawce dobowej 2000 mg po trzech dniach stosowania. Sporadyczne przyjmowanie dawek nie ma znaczącego wpływu na skłonność do krwawień. Należy zwiększyć częstość monitorowania współczynnika INR w trakcie stosowania takiego skojarzenia, jak również po jego odstawieniu.

Interakcje farmakokinetyczne

Równoczesne stosowanie substancji indukujących enzymy wątrobowe, takich jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększyć hepatotoksyczność paracetamolu ze względu na zwiększone i szybsze tworzenie toksycznych metabolitów. W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania substancji indukujących enzymy wątrobowe.

Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Prawdopodobnie oznacza to, że dawkę paracetamolu można zmniejszyć o połowę podczas równoczesnego stosowania z probenicydem.

Równoczesne przyjmowanie produktów leczniczych pobudzających perystaltykę jelit, takich jak metoklopramid lub domperidon, przyspiesza wchłanianie i rozpoczęcie działania paracetamolu.

Cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu. Nie należy podawać cholestyraminy w ciągu jednej godziny od przyjęcia paracetamolu, aby osiągnąć maksymalne działanie przeciwbólowe.

Paracetamol może wpływać na farmakokinetykę chloramfenikolu. Dlatego w przypadku równoczesnego stosowania chloramfenikolu we wstrzyknięciach zaleca się badanie jego stężenia w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Co-Codamol należy stosować z ostrożnością podczas ciąży, ponieważ metabolity kodeiny przenikają do łożyska.

Zgłaszane były przypadki depresji oddechowej u noworodków w związku ze stosowaniem kodeiny w okresie okołoporodowym.

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży nie wskazuje na toksyczność wywołującą wady rozwojowe, ani na toksyczność dla płodu/novorodków. Paracetamol można stosować w ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, ale w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie jak najkrótszy okres i z możliwie jak najmniejszą częstością.

Zgłaszano wystąpienie zespołu odstawiennego u noworodków, których matki regularnie stosowały paracetamol z kodeiną w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią ze względu na zawartość kodeiny (patrz punkt 4.3).

Paracetamol przenika do mleka ludzkiego, ale w ilościach klinicznie nieistotnych.

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

W normalnych dawkach leczniczych, kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku ludzkim w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby niekorzystnie wpływały na karmione piersią niemowlę. Jeżeli jednak pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku

mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu, morfiny. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować u niemowlęcia objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeżeli wystąpią u nich zawroty głowy i sedacja.

4.8 Działania niepożądane

Kodeina może wywołać objawy typowe dla stosowania opioidów, w tym zaparcia, nudności, wymioty, zawroty głowy, zamroczenie, splątanie, senność i zatrzymanie moczu. Częstość i ciężkość są związane z dawką, czasem leczenia oraz indywidualną wrażliwością. Może wystąpić rozwój tolerancji i uzależnienie, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania kodeiny w dużych dawkach.

- Wykazano, że regularne, długotrwałe stosowanie kodeiny prowadzi do uzależnienia i rozwoju tolerancji. Po zaprzestaniu leczenia może wystąpić niepokój i drażliwość.
- Długotrwałe stosowanie leku przeciwbólowego w leczeniu bólów głowy może je nasilić.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Rzadko	trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, leukopenia
Bardzo rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne Rzadko	zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego Często	senność, ból głowy
Niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia oka Niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia naczyniowe Często	nagle pocenie się
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Rzadko	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit Często	nudności, zaparcia, wymioty
Niezbyt często	suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Rzadko	hepatotoksyczność, uszkodzenie wątroby, które

Bardzo rzadko	może prowadzić do jej niewydolności ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Rzadko	wysypka, pokrzywka, rumień
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo rzadko	uszkodzenie nerek (może wystąpić podczas długotrwałego leczenia)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	zmęczenie

Zgłaszane były bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kodeina

Skutki przedawkowania kodeiny nasila jednoczesne picie alkoholu i stosowanie leków psychotropowych.

Objawy

Może wystąpić depresja ośrodkowego układu nerwowego, w tym depresja oddechowa, ale jest mało prawdopodobne, aby były to przypadki ciężkie, chyba że równocześnie stosowane były inne środki uspokajające, w tym alkohol, lub doszło do znacznego przedawkowania leku. Może pojawić się zwężenie źrenic, często występują nudności i wymioty. Możliwe, ale mało prawdopodobne, jest wystąpienie niedociśnienia i tachykardii.

Sposób postępowania przy przedawkowaniu

Sposób postępowania przy przedawkowaniu powinien obejmować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące, w tym udrożnienie dróg oddechowych i monitorowanie parametrów życiowych do momentu ich ustabilizowania się. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego w ciągu godziny od przyjęcia przez osobę dorosłą dawki większej niż 350 mg lub przez dziecko dawki większej niż 5 mg/kg masy ciała.

W przypadku wystąpienia śpiączki lub depresji oddechowej należy podać nalokson. Nalokson jest kompatywnym antagonistą o krótkim okresie półtrwania, zatem u pacjentów z ciężkim zatruciem może być konieczne podawanie dużych i wielokrotnych dawek. Należy obserwować pacjentów przez co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku, lub 8 godzin, jeżeli pacjent przyjął lek o przedłużonym uwalnianiu.

Paracetamol

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem ze względu na ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby.

Objawy

Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin to bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i bóle brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu leku i przyjąć postać wydłużonego czasu protrombinowego, będącego wiarygodnym wskaźnikiem pogorszenia się czynności wątroby. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalikową, objawiającą się bólem w okolicy lędźwiowej, hematuria i proteinuria mogą wystąpić nawet, jeżeli nie dojdzie do ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca oraz zapalenia trzustki.

Uszkodzenie wątroby jest prawdopodobne u osób dorosłych, które przyjęły 10 g paracetamolu lub więcej. Jednorazowe lub długotrwałe przyjmowanie paracetamolu w dawkach większych od zalecanych może prowadzić do uszkodzenia wątroby, w szczególności, jeżeli u pacjenta występują czynniki ryzyka.

Czynniki ryzyka

- a) pacjent jest długotrwałe leczony karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, primidonem, ryfampicyną, zielem dziurawca lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe lub
- b) regularnie spożywa etanol w ilościach przekraczających zalecane lub
- c) prawdopodobnie ma małe rezerwy glutationu, np. z powodu zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażenia wirusem HIV, niedożywienia, wyniszczenia.

Uważa się, że nadmiar toksycznych metabolitów (zazwyczaj odpowiednio detoksyfikowanych przez glutation po przyjęciu zwykle stosowanych dawek paracetamolu), nieodwracalnie wiąże się z tkanką wątrobową.

Sposób postępowania po przedawkowaniu

Natychmiastowe podjęcie leczenia ma kluczowe znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Pomimo braku wyraźnych wczesnych objawów, pacjentów należy pilnie skierować do szpitala, w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Objawy mogą być ograniczone do nudności lub wymiotów i mogą nie odzwierciedlać ciężkości przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów.

Jeżeli od przedawkowania upłynęła nie więcej niż 1 godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywnego. Stężenie paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie 4 godzin lub później od zażycia dawki leku (wcześniejsze oznaczenie stężenia nie da wiarygodnego wyniku).

Lub należy wykonać płukanie żołądka u każdego pacjenta, który w ciągu ostatnich 4 godzin zażył dawkę paracetamolu wynoszącą około 7,5 g lub więcej. Stężenie paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie 4 godzin lub później od zażycia dawki leku (wcześniejsze oznaczenie stężenia nie da wiarygodnego wyniku).

Można podać N-acetylocysteinę w czasie do 24 godzin po spożyciu paracetamolu, jednakże maksymalne działanie ochronne uzyskuje się przy podaniu w czasie nieprzekraczającym 8 godzin od przyjęcia paracetamolu.

W razie konieczności, pacjentowi należy podać N-acetylocysteinę dożylnie, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeżeli wymioty nie stanowią problemu, doustne podanie metioniny może być odpowiednią alternatywą dla leczenia pozaszpitalnego. Dostępne muszą być ogólne środki postępowania wspomagającego.

Leczenie pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia czynności wątroby w czasie powyżej 24 godzin od przyjęcia leku, należy omówić z Ośrodkiem Informacji Toksykologicznej lub oddziałem hepatologii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kodeina, produkty złożone, z wyjątkiem psycholeptyków.
Kod ATC: N02AA59

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Nie wykazuje działania przeciwzapalnego. Dokładny mechanizm przeciwbólowego działania paracetamolu nie jest w pełni znany. Głównym działaniem paracetamolu jest hamowanie cyklooksygenazy, enzymu odpowiadającego za syntezę prostaglandyn. Cyklooksygenaza ośrodkowego układu nerwowego wykazuje większą wrażliwość na działanie paracetamolu w porównaniu z cyklooksygenazą obwodowego układu nerwowego. Wyjaśnia to, dlaczego paracetamol ma działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu prawdopodobnie polega na ośrodkowym oddziaływaniu na ośrodek regulacji ciepła w podwzórzu.

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

Kodeiny fosforan jest stosowany w leczeniu kaszlu oraz wykazuje hamujący wpływ na OUN. Kodeina może nasilać działanie innych leków przeciwbólowych. Kodeina wykazuje o wiele słabsze działanie od morfiny i jest nieskuteczna w leczeniu silnego bólu, nawet w największych dawkach tolerowanych. Nie powoduje znacznej depresji oddechowej, ale wykazuje działanie przeciwkaszlowe. Kodeina różni się od morfiny tym, że w przypadku zwykłego zastosowania w medycynie, kodeina rzadko prowadzi do uzależnienia, a przyjmowanie dużych dawek powoduje raczej pobudzenie, niż depresję. Kodeina ma małe powinowactwo do receptorów opioidowych. Działanie przeciwbólowe kodeiny może wynikać z jej metabolizowania do morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 30 minutach do 2 godzin.

Dystrybucja

Paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek. Stężenia we krwi, ślinie i osoczu są porównywalne. Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 1 l/kg masy ciała. W dawkach terapeutycznych w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

U osób dorosłych, paracetamol jest metabolizowany w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne stanowią: sprzężenie paracetamolu z resztą kwasu glukuronowego (~60%) i siarkowego (~35%). Drugi mechanizm ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż dawka terapeutyczna. Rzadko występujący szlak metaboliczny, katalizowany przez układ cytochromu P 450, prowadzi do powstawania toksycznego związku pośredniego (N-acetylo-p-benzoimino-chinonu), który podczas stosowania zalecanych dawek jest szybko detoksyfikowany poprzez glutation i wydalany z moczem, po sprzężeniu z cysteiną (~3%) i kwasem merkaptopurowym. U noworodków i dzieci w wieku < 12 lat, głównym szlakiem eliminacji jest sprzężenie z siarczanami, a glukuronidacja jest niższa niż

u osób dorosłych. Całkowita eliminacja u dzieci jest porównywalna z eliminacją u osób dorosłych ze względu na większą zdolność sprzężenia z siarczanami.

Eliminacja

Eliminacja paracetamolu odbywa się głównie z moczem. 90% przyjętej dawki jest wydalane przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (60 do 80%) i siarczanami (20 do 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydala się w niezmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

W niewydolności nerek lub wątroby, po przedawkowaniu, oraz u noworodków, okres półtrwania paracetamolu ulega wydłużeniu. Maksymalne działanie jest równoważne stężeniu w osoczu.

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min) eliminacja paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużona.

U osób w podeszłym wieku zdolność sprzężenia nie ulega zmianie.

Kodeiny fosforan

Wchłanianie

Kodeiny fosforan jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 2 godzinach.

Dystrybucja

Stężenie w osoczu po podaniu jednorazowej dawki 30 mg kodeiny fosforanu wynosi około 0,25 µmol/l.

Metabolizm

Kodeiny fosforan jest metabolizowany w wątrobie. Około 10% podanej dawki jest przekształcane do morfiny, która najprawdopodobniej odpowiada za jego działanie.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi 3,5 godziny. Kodeiny fosforan jest wydalany głównie przez nerki w postaci nieaktywnych metabolitów. 2/3 z nich są wydalane w ciągu 6 godzin. Działanie utrzymuje się przez 4 - 6 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Kodeiny fosforan charakteryzuje się kinetyką logarytmiczno-liniową w fazie eliminacji.

Mniej niż 10% populacji nie może metabolizować kodeiny do morfiny, dlatego też u takich osób tabletki zawierające kodeinę będą nieskuteczne.

Osoby w podeszłym wieku mogą metabolizować kodeinę wolniej niż młodsze osoby. Można rozważyć dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak istotnych, dodatkowych danych nieklinicznych w stosunku do już uwzględnionych w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K29/32

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Kroskarmeloza sodowa
Kopowidon (25,2-30,8)
Celuloza mikrokrystaliczna

Oślonka tabletki:

Hydroksypropyloskrobia
Talk
Mannitol
Lecytyna sojowa (E322)
Tytanu dwutlenek (E171)

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

Blistry z folii PVC/Aluminium
lub blistry z folii PVC/Aluminium/PE/papier z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci
lub pojemnik na tabletki z HDPE z wieczkiem z LDPE
lub pojemnik na tabletki z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Wielkości opakowań:

Blistry: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemniki na tabletki: 50 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22938

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2016

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

25.07.2016