

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dafalgan Codeine, 500 mg + 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera jako substancje czynne:

Paracetamol (*Paracetamolum*) 500 mg

Fosforan kodeiny półwodny (*Codeini phosphas*) 30 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym nasileniu, nieustępujący po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym (paracetamol z kodeiną nie ma wpływu na ból fantomowy, neurogeny).

Produkt Dafalgan Codeine stosuje się u młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat) w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii) oraz u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt stosuje się u osób dorosłych i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat).

Dawkowanie

Dorośli: jednorazowo 1 tabletki powlekana. W razie konieczności dawkę można powtarzać lecz nie częściej niż co 6 godzin.

W razie wystąpienia intensywnego bólu można przyjąć jednorazowo 2 tabletki powlekane.

Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki dobowej większej niż 6 tabletek powlekanych. Jednak w przypadku bardzo nasilonego bólu dawka dobową może być zwiększona do maksymalnie 8 tabletek powlekanych. Maksymalna dawka dobową paracetamolu, uwzględniając wszystkie produkty zawierające paracetamol, wynosi 4 g, a kodeiny – 240 mg.

Dzieci i młodzież:

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat: stosowanie produktu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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).

Młodzież o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat; przybliżony zakres wiekowy w odniesieniu do masy ciała podano tylko informacyjnie): jednorazowo 1 tabletka powlekana. W razie konieczności dawkę można powtarzać lecz nie częściej niż co 6 godzin. W razie wystąpienia intensywnego bólu można przyjąć jednorazowo 2 tabletki powlekane.

Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki dobowej większej niż 6 tabletek powlekanych. Jednak w przypadku bardzo nasilonego bólu dawka dobową może być zwiększona do maksymalnie 8 tabletek powlekanych. Maksymalna dawka dobową paracetamolu, uwzględniając wszystkie produkty zawierające paracetamol, wynosi 4 g, a kodeiny – 240 mg.

Częstość stosowania produktu:

Regularne stosowanie produktu pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu lub gorączki.

Odstęp pomiędzy dawkami nie może być krótszy niż 6 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku: pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na działanie opioidowych leków przeciwbólowych. Dawka początkowa powinna być zmniejszona o połowę w stosunku do zwykle zalecanej dawki dla osób dorosłych. Dawkę można następnie zwiększać w zależności od tolerowania leku i potrzeb. Ze względu na postać farmaceutyczną (tabletki powlekane), uniemożliwiającą dzielenie tabletki, produkt nie jest zalecany u osób w wieku podeszłym. U tych pacjentów zaleca się stosowanie produktu w postaci tabletek musujących (Efferalgan Codeine).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: w przypadku zaburzonej czynności nerek istnieje ryzyko kumulacji kodeiny i paracetamolu. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności nerek zalecana dawka to 500 mg paracetamolu i 30 mg fosforanu kodeiny półwodnego (1 tabletka powlekana) a minimalny odstęp pomiędzy dawkami powinien być zgodny z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
CrCl 10 - 50 ml/min	6 godziny
CrCl < 10 ml/min	8 godzin

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W następujących sytuacjach maksymalna dawka dobową paracetamolu nie powinna przekroczyć 60 mg/kg mc./dobę (nie powinna przekroczyć 2 g/dobę):

- u dorosłych o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła lub wyrównana czynna choroba wątroby, zwłaszcza łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzinna hiperbilirubinemia niehemolityczna),
- przewlekła choroba alkoholowa,
- długotrwałe niedożywienie (małe rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnieniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy także rozważyć zmniejszenie dawki kodeiny.

Uwaga!

Nie stosować dawek większych niż zalecane.

Aby uniknąć przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane jednocześnie leki (w tym wydawane na receptę lub bez recepty) nie zawierają paracetamolu lub kodeiny.

Kodeinę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres.

Okres stosowania produktu:

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

Sposób podawania

Produkt jest podawany doustnie. Tabletkę należy połknąć w całości popijając szklanką wody. Tabletki nie należy łamać lub żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Przypadki nadwrażliwości na paracetamol lub chlorowodorek propacetamolu (prolek paracetamolu), kodeinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg i poniżej (w wieku 15 lat i poniżej).
- Pierwszy trymestr ciąży.

ZWIĄZANE Z PARACETAMOLEM

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub czynna niewyrównana choroba wątroby,
- ciężka niewydolność nerek,
- choroba alkoholowa,
- leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu leczenia,
- jednoczesne stosowanie z lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno-antagonistycznym: buprenorfiną, butorfanolem, nalbufiną, nalorfiną, pentazocyną (patrz punkt 4.5).

ZWIĄZANE Z KODEINĄ

- stosowanie kodeiny, ze względu na jej depresyjne działanie na ośrodki oddechowe, jest przeciwwskazane w przypadku niewydolności oddechowej, niezależnie od stopnia jej nasilenia,
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko związane z toksycznością leków opioidowych z powodu zmiennego i nieprzewidywalnego metabolizmu kodeiny do morfiny,
- 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 śródsennego ze zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4),
- astma oskrzelowa lub niewydolność oddechowa (opioidy, szczególnie morfina i jej pochodne, w tym kodeina, mogą powodować uwalnianie histaminy),
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produktu nie należy stosować bez zalecenia lekarza.
- Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol oraz kodeinę – opiod. Aby uniknąć przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane jednocześnie leki (w tym wydawane na receptę lub bez recepty) nie zawierają paracetamolu lub kodeiny, bądź innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.
- Długotrwałe stosowanie dużych dawek kodeiny może prowadzić do fizycznego i fizjologicznego uzależnienia. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leku. U pacjentów z obecnym lub stwierdzonym w przeszłości uzależnieniem od opiodów, produkt Dafalgan Codeine należy stosować z zachowaniem ostrożności oraz należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwbólowego.
- Ból neurogenny nie ustępuje po podaniu kodeiny i paracetamolu.
- Nie stosować dawek większych niż zalecane. Podawanie dawek paracetamolu większych niż zalecane niesie ze sobą ryzyko bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne, podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po jednym do dwóch dni od przedawkowania paracetamolu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3–4 dniach. Leczenie z zastosowaniem antidotum powinno zostać wdrożone tak szybko, jak to możliwe (patrz

punkt 4.9).

- Podczas stosowania produktu nie należy pić alkoholu ani przyjmować leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby oraz nasilenia działania kodeiny. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób długotrwale niedożywionych i regularnie pijących alkohol.
- U osób uprawiających sport produkt może powodować pozytywny wynik testów antydopingowych.
- Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie powlekanej.

ZWIĄZANE Z KODEINĄ

- Działanie opioidów na ośrodkowy układ nerwowy może powodować ciężką, zagrażającą życiu depresję oddechową. Ryzyko depresji oddechowej może być zwiększone w przypadku stosowania jednocześnie innych leków oraz przez czynniki farmakogenetyczne.
- Ze względu na zawartość kodeiny w czasie przyjmowania leku nie należy pić alkoholu. Jednoczesne przyjmowanie alkoholu i kodeiny może nasilać depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy.
- Stosowanie kodeiny może nasilać istniejące nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Należy wziąć pod uwagę depresyjne działanie opioidów na ośrodkowy układ nerwowy, w tym wystąpienie depresji oddechowej oraz uspokojenie polekowe w przypadku stwierdzonych lub podejrzewanych patologii wewnątrzczaszkowych, takich jak urazy głowy lub inne uszkodzenia wewnątrzczaszkowe. To działanie opioidów na układ nerwowy może także utrudniać ocenę neurologiczną.
- Opioidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z padaczką, z powodu ich działania obniżającego próg drgawkowy.
- Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych, w tym leków opioidowych, zwiększa ryzyko wystąpienia bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leku.
- U niektórych osób leczenie opioidami, szczególnie przy przewlekłym stosowaniu, może powodować hiperalgezę.
- Zaparcia, które mogą być odporne na leczenie środkami przeczyszczającymi, są działaniem niepożądanym w terapii opioidami i wymagają monitorowania czynności jelit.
- Nudności i wymioty także należą do działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia opioidami. U niektórych osób częstość występowania tych objawów może zmniejszać się w czasie stosowania lub wraz z rozwojem tolerancji.
- Świąd jest działaniem niepożądanym związanym z leczeniem opioidami.
- Podawanie opioidów może przesłaniać objawy ciężkich dolegliwości w obrębie jamy brzusznej.
- U chorych po usunięciu pęcherzyka żółciowego kodeina może wywoływać ostry ból brzucha związany z drogami żółciowymi lub trzustką, któremu zwykle towarzyszą nieprawidłowości badań laboratoryjnych wskazujące na skurcz zwieracza Oddiego.
- Stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami dróg żółciowych (kamica żółciowa), z rozrostem gruczołu krokowego lub utrudnionym odpływem moczu.
- Stosować ostrożnie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, z niedoczynnością kory nadnerczy.
- U pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi należy zachować ostrożność stosując opioidy, gdyż mogą one zmniejszać stężenia hormonów.
- Opioidy mogą powodować zatrzymanie moczu poprzez zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza i rozciągnięcie pęcherza, a także hamowanie odruchu oddawania moczu.
- Kodeina może hamować odruch kaszlowy i z tego powodu nie powinna być stosowana u pacjentów odkrztuszających wydzielinę.
- Niektóre opioidy, w tym morfina, mogą mieć hamujący wpływ na działanie układu immunologicznego. Znaczenie kliniczne tego działania nie zostało określone.
- W czasie stosowania opioidów mogą wystąpić sztywność mięśni oraz drgawki kloniczne mięśni.
- U pacjentów z oligemią oraz hipotensją, którzy są leczeni opioidami, należy monitorować parametry hemodynamiczne.
- Podczas długotrwałego stosowania opioidów może wystąpić tolerancja na lek produkt leczniczy lub zmniejszona skuteczność przeciwbólowa. Tolerancja krzyżowa pośród opioidów nie jest całkowita. Tolerancja może rozwinąć się w różnym zakresie dla różnych opioidów.

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Aktywność tego enzymu jest zróżnicowana osobniczo ze względu na polimorfizm genów kodujących ten enzym. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub pacjent nie ma tego enzymu, nie będzie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe, natomiast mogą wystąpić działania niepożądane. Z szacunkowych danych 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 związanych z toksycznością opioidów, nawet w zwykle stosowanych dawkach. U tych pacjentów następuje szybkie przekształcanie kodeiny w morfinę, co prowadzi do większych niż oczekiwane stężeń morfiny w surowicy.

Do ogólnych objawów toksyczności opioidów należą: zawroty głowy, głęboka sedacja, dezorientacja, splątanie, senność, płytki oddech, 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 bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane szacunkowe dotyczące częstości 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%

W wykrywaniu u pacjenta bardzo szybkiego metabolizmu opioidów najbardziej pomocną metodą, o ile dostępna, jest genotypowanie CYP2D6 wykonane przed rozpoczęciem leczenia przeciwbólowego. Niemniej jednak ścisła kontrola stanu pacjenta pod względem wystąpienia objawów toksycznego działania opioidów nadal pozostaje niezwykle istotna. U pacjentów ze stwierdzonym bardzo szybkim metabolizmem kodeiny dokonywanym przez enzym CYP2D6 zaleca się zastosowanie innej terapii przeciwbólowej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ta grupa pacjentów powinna być ściśle monitorowana w kierunku postępujących objawów depresyjnego działania kodeiny na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak nadmierna senność i zmniejszona częstość oddechu. U niektórych pacjentów zmienność farmakogenetyczna w metabolizmie kodeiny może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub zmniejszać odpowiedź na leczenie.

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 śródsennym, 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 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.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem opioidami, takich jak depresyjne działanie na układ oddechowy oraz zaparcia. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek początkowych niż zwykle stosowane u dorosłych (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku istnieje także większe prawdopodobieństwo jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

ZWIĄZANE Z PARACETAMOLEM

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu:

- w łagodnym i umiarkowanym zaburzeniu wątroby, w tym zespole Gilberta (rodzinnej hiperbilirubinemii),
- w umiarkowanym i ciężkim zaburzeniu czynności nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2),
- przy niedobrze dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (może prowadzić do anemii hemolitycznej),
- w przewlekłej chorobie alkoholowej, przy nadmiernym spożyciu alkoholu (przyjmowanie 3 lub więcej napojów alkoholowych codziennie),
- w przypadku anoreksji, bulimii lub kacheksji,
- u pacjentów długotrwale niedożywionych,
- u pacjentów z małymi rezerwami glutationu w wątrobie np. z zaburzeniami łąknienia, mukowiscydozą, zakażonych wirusem HIV, głodzonych lub wyniszczonych, z posocznicą,
- w odwodnieniu organizmu,
- w przypadku oligemii.

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą być śmiertelne. Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i zaprzestaniu stosowania leku w przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

- Przeciwwskazane jest stosowanie produktu równocześnie z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami ze względu na możliwość wystąpienia stanu pobudzenia i wysokiej gorączki.
- Podczas stosowania paracetamolu nie należy pić alkoholu, ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby.
- Salicylamid wydłuża czas wydalania paracetamolu.
- Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, takich jak: ziele dziurawca, leki przeciwpadaczkowe, barbiturany, ryfampicyna, może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).
- Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania izoniazydu i zydowudyny.
- Jednoczesne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.
- Jednoczesne stosowanie paracetamolu z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny w tym warfaryną może nieznacznie zmieniać wartość współczynnika INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstotliwość monitorowania współczynnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania, jak również przez tydzień po odstawieniu paracetamolu.
- Jednocześnie podana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby. Pacjenci leczeni fenytoiną powinni unikać dużych i (lub) przewlekłe stosowanych dawek paracetamolu. Pacjentów tych należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hepatotoksyczności.
- Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania

- produktu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.
- Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: podawanie paracetamolu może mieć wpływ na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową oraz oznaczenie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową.

DOTYCZĄCE KODEINY

- Inne produkty działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak barbiturany, anksjolityki i leki przeciwdepresyjne, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), benzodiazepiny oraz leki nasenne mogą nasilać depresyjne działanie kodeiny na ośrodkowy układ nerwowy.
- Inne produkty, które są metabolizowane przez CYP2D6 lub hamują jego aktywność, takie jak SSRI (paroksetyna, fluoksetyna, bupropion i sertralina), neuroleptyki (chlorpromazyna, haloperydol, lewomepromazyna, tiorydazyna) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, klomipramina, amitryptylina, nortryptylina), celekoksyb, chinidyna, deksametazon oraz ryfampicyna mogą zmniejszać przeciwbólowe działanie kodeiny.

Nie zalecane połączenia

- Agoniści i antagoniści morfiny (buprenorfina, butorfanol, nalbufina, nalorfina, pentazocyna). Dochodzi do ograniczenia działania przeciwbólowego ze względu na kompetycyjne blokowanie receptorów oraz wzrasta ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego.
- Alkohol
Alkohol zwiększa działanie sedatywne opioidowych leków przeciwbólowych.
Zaburzenie stanu świadomości może stanowić zagrożenie w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.
Nie należy pić napojów alkoholowych oraz stosować leków zawierających alkohol.
- Naltrekson
Istnieje ryzyko zmniejszenia działania przeciwbólowego. Dawki pochodnych morfiny należy zwiększyć w razie konieczności.

Połączenia, które należy brać pod uwagę

- Inne pochodne morfiny o działaniu przeciwbólowym (alfentanył, dekstromoramid, dekstropropoksyfen, dihydrokodeina, fentanył, hydromofron, morfina, oksykodon, petydyna, fenoperydyna, remifentanył, sufentanył, tramadol) oraz pochodne morfiny o działaniu przeciwkaszlowym (dekstremetorfan, noskapina, folkodyna) i pochodne morfiny o działaniu hamującym odruch kaszlowy (kodeina, etylomorfin), a także benzodiazepiny, barbiturany, metadon - zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.
- Inne leki o działaniu uspokajającym: pochodne morfiny (przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i leki stosowane w leczeniu substytucyjnym), neuroleptyki, barbiturany, benzodiazepiny, leki przeciwłękowe inne niż z grupy benzodiazepin (meprobamat), leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, mogące powodować senność (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trymipramina) leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H1 o działaniu uspokajającym, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, baklofen i talidomid - zwiększone ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia stanu świadomości mogące stwarzać zagrożenie w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.
- Jednoczesne podawanie kodeiny z lekami cholinolitycznymi może zwiększać hamowanie czynności jelit i prowadzić do niedrożności porażennej jelit.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie ma ostatecznych dowodów dotyczących zaburzeń płodności związanych ze stosowaniem kodeiny. Nie ma dostępnych wystarczających danych, aby wskazać czy paracetamol ma wpływ na płodność.

Ciąża

Jeśli ten produkt podawany jest pod koniec ciąży, należy brać pod uwagę jego właściwości morfinopodobne (teoretyczne ryzyko zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka związane ze stosowaniem wysokich dawek przed urodzeniem, ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego w przypadku długotrwałego stosowania leku pod koniec ciąży).

Stosowanie produktu Dafalgan Codeine w czasie ciąży nie jest zalecane bez dokładnego rozważenia ryzyka, korzyści oraz zastosowania alternatywnej terapii.

DANE DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

W praktyce klinicznej, badania epidemiologiczne nie wykazały żadnego działania teratogennego lub toksycznego dla płodu związanego z doustnym stosowaniem paracetamolu w zwykle stosowanych dawkach.

DANE DOTYCZĄCE KODEINY

Chociaż nie jest potwierdzone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych u ludzi wynikające ze stosowania kodeiny w czasie ciąży, nie można wykluczyć takiej zależności.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały działanie teratogenne kodeiny. Duże dawki, kodeiny stosowane nawet krótkotrwale w okresie okołoporodowym, mogą spowodować zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka.

Długotrwałe stosowanie kodeiny w trzecim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie zespołu odstawiennego u noworodka, niezależnie od dawki przyjmowanej przez matkę, z objawami, takimi jak niepokój, nadmierny płacz, drżenia, wzmożone napięcie, szybkie oddychanie, gorączka, wymioty i biegunka.

Stosowanie kodeiny przez matkę w czasie ciąży może być związane z planowanym cięciem cesarskim, a stosowanie w trzecim trymestrze może wynikać ze zwiększonego ryzyka cięcia cesarskiego w trybie ostrym oraz krwotoku poporodowego.

Istnieją pojedyncze doniesienia świadczące o zwiększonym ryzyku wystąpienia wad serca u płodu. Jednak w większości badań epidemiologicznych wyklucza się zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych.

Produkt jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży, w drugim i trzecim trymestrze ciąży można stosować pojedyncze dawki produktu, jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Po podaniu doustnym paracetamol i kodeina przenikają do mleka ludzkiego w małych ilościach.

Obserwowano występowanie wysypki u noworodków, które są karmione piersią.

U noworodków karmionych piersią, których matki bardzo szybko metabolizują kodeinę do morfiny, istnieje zwiększone ryzyko depresji oddechowej, bezdechu oraz śmierci, w porównaniu do noworodków karmionych piersią, których matki nie wykazują bardzo szybkiego metabolizmu.

W kilku przypadkach zaobserwowano u niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące kodeinę w dawkach większych niż zalecane obniżenie napięcia mięśniowego i zaburzenia w oddychaniu.

W związku z tym stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane w czasie karmienia piersią, z wyjątkiem zastosowania doraźnego (patrz punkt 4.3). W przypadku stosowania produktu w tym okresie należy zachować szczególną ostrożność.

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. Jeżeli jednak

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 niemowlęcia objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu. Należy poinformować kobiety karmiące piersią o ryzyku i objawach toksyczności opioidów oraz ściśle monitorować zarówno niemowlę jak i kobietę karmiącą piersią. U kobiet, u których stwierdzono bardzo szybki metabolizm kodeiny zaleca się stosowanie alternatywnego leczenia przeciwbólowe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dafalgan Codeine może zaburzać sprawność psychofizyczną, może powodować senność lub zaburzenie funkcji poznawczych, związane z kodeiną, dlatego też podczas stosowania tego produktu nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

ZWIĄZANE Z PARACETAMOLEM

Jak w przypadku wszystkich produktów zawierających paracetamol, reakcje niepożądane są rzadkie ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) lub bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$).

Zostały one wymienione poniżej:

Układ/narząd	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca		częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	obniżenie ciśnienia krwi	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Badania diagnostyczne		spadek wartości INR, wzrost wartości INR

Zgłaszane były bardzo rzadkie, wymagające odstawienia leczenia, przypadki reakcji nadwrażliwości: zaczerwienienie skóry, wysypka, rumień lub pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność, skurcz oskrzeli, nadmierne pocenie, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi aż do objawów wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęk Quinckego, ciężkie reakcje skórne: ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona).

ZWIĄZANE Z KODEINĄ

Kodeina stosowana w dawkach terapeutycznych może wywołać objawy niepożądane podobne do objawów obserwowanych podczas stosowania innych opioidów, ale występują one rzadziej i mają łagodniejszy charakter.

Może wystąpić:

- sedacja, euforia, zaburzenia nastroju,
- zwężenie źrenic, zatrzymanie moczu,
- reakcje nadwrażliwości (świąd, pokrzywka i wysypka),
- zaparcia, nudności, wymioty,
- senność, zawroty głowy,
- skurcz oskrzeli, zahamowanie ośrodka oddechowego (patrz punkt 4.3),
- ostry ból brzucha z cechami bólu charakterystycznego dla schorzeń dróg żółciowych lub trzustki, wskazujący na skurcz zwieracza Oddiego; dotyczy to głównie pacjentów po usunięciu pęcherzyka żółciowego.

Stosowanie kodeiny w dawkach większych niż terapeutyczne wiąże się z ryzykiem uzależnienia i wystąpienia objawów zespołu z odstawienia po nagłym przerwaniu podawania leku. Objawy zespołu odstawiennego mogą wystąpić u osoby leczonej lub u noworodka urodzonego przez matkę uzależnioną od kodeiny (patrz także punkt 4.4).

ZWIĄZANE Z PRODUKTEM LECZNICZYM DAFALGAN CODEINE

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: trombocytopenia.

Zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, złe samopoczucie, obrzęk.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kolka żółciowa, zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Badania diagnostyczne: zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych - AlAT i AspAT, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy, wzrost wartości INR.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rabdomioliza.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, drgawki kloniczne mięśni, parestezja, senność, omdlenia, drżenie.

Zaburzenia psychiczne: stan splątania, nadużywanie leków, lekozależność, halucynacje.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: niewydolność nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, depresja ośrodków oddechowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, rumień, świąd, wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie.

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

PRZEDAWKOWANIE PARACETAMOLU

Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmującego nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) dotyczy szczególnie pacjentów w wieku podeszłym, małych dzieci, pacjentów długotrwale niedożywionych, z chorobą alkoholową, z chorobami wątroby oraz pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe (równie często występuje przypadkowe zatrucie, jak i przedawkowanie).

W tych przypadkach przedawkowanie może mieć nawet skutek śmiertelny.

OBJAWY PRZEDAWKOWANIA PARACETAMOLU

Przypadkowe produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy takie, jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, bledność, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna rozwijać się uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpiekaniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 g lub więcej w przypadku osób dorosłych lub 140 mg/kg masy ciała u dzieci, powoduje cytolityczne zapalenie wątroby, mogące spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicą metaboliczną i encefalopatią wątrobową, która może doprowadzić do śpiączki lub śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu, obserwuje się zwiększone poziomy enzymów wątrobowych (transaminaz AspAT i AlAT), dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny, przy zmniejszonych poziomach protrombiny. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po 1-2 dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach.

Sposób postępowania przy przedawkowaniu

- Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.
- W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Zaleca się podać 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.
- Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Należy je wykonać przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej, ale nie wcześniej niż 4 godziny po przyjęciu paracetamolu. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną (podawaną dożylnie lub doustnie w ciągu 8 godzin po przyjęciu produktu) i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także przydatne i po 24 godzinach.
- W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe.
- Na początku leczenia należy przeprowadzić próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny. W większości przypadków poziomy transaminaz wracają do normy po upływie 1-2 tygodni z pełnym przywróceniem pierwotnej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być

konieczne przeszczepienie wątroby.

PRZEDAWKOWANIE KODEINY

Maksymalna dawka opioidów jest uzależniona od zmienności osobniczej.

OBJAWY PRZEDAWKOWANIA KODEINY

Objawy u dorosłych: ostre zahamowanie ośrodka oddechowego, od zmniejszenia czynności oddechowej do bezdechu (sinica, zahamowanie czynności oddechowej, spłylenie oddechu), nadmierne uspokojenie (od stuporu do śpiączki) oraz zwężenie źrenic są głównymi objawami przedawkowania kodeiny i innych opioidów. Mogą wystąpić także inne objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym, takie jak ból głowy, wymioty, zatrzymanie moczu, spowolnienie pracy jelit, bradykardia i obniżenie ciśnienia tętniczego. Ponadto może dojść do zwolnienia czynności serca, może pojawić się senność, wysypka, wymioty, świąd skóry, nieźborność ruchów, obrzęk płuc (rzadziej), przerwy w oddychaniu, drgawki, objawy uwalniania histaminy: zaczerwienienie i obrzęk twarzy, pokrzywka, zapaść, zatrzymanie moczu. Objawy u dzieci: (progowa dawka toksyczna: 2 mg/kg mc. podane jednorazowo) zmniejszona częstość oddechów, przerwy w oddychaniu, zwężenie źrenic, drgawki, objawy uwalniania histaminy: zaczerwienienie i obrzęk twarzy, pokrzywka, zapaść, zatrzymanie moczu.

Sposób postępowania przy przedawkowaniu:

Pacjenta należy niezwłocznie przewieźć do szpitala i kontrolować oddech, w razie potrzeby zastosować wspomaganie oddychania, tlenoterapię i inne leczenie objawowe, oraz podać odtrutkę - nalokson. W stosunku do czynnych metabolitów kodeiny nalokson ma krótki okres półtrwania w osoczu. Aby osiągnąć pełne odwrócenie depresji oddechowej indukowanej działaniem opioidów, podanie naloksonu musi zostać powtórzone jako bolus lub drogą infuzji dożylną, w zależności od stopnia przedawkowania oraz stężenia morfiny w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium. Kodeina, produkty złożone.

Kod ATC: N02 AA 59

Produkt Dafalgan Codeine jest lekiem przeciwbólowym, zawierającym dwie substancje czynne: paracetamol oraz fosforan kodeiny półwodny.

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego.

Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie hamuje agregacji płytek krwi.

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. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocyceptywnego. Połączenie paracetamolu i fosforanu kodeiny powoduje dłuższe i silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu z działaniem każdego składnika oddzielnie.

Kodeina wykazuje także działanie przeciwkaszlowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

PARACETAMOL

Wchłanianie: paracetamol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30-60 minutach.

Dystrybucja: paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek. Stężenia we krwi, ślinie i osoczu są porównywalne. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm: paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne stanowią: sprzężanie paracetamolu z kwasem glukuronowym i resztami siarczanowymi. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez układ cytochromu P 450 prowadzi do powstawania toksycznego związku pośredniego (N-acetylobenzoimino-chinonu), który podczas stosowania zalecanych dawek jest szybko detoksyfikowany poprzez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkaptopurowym. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby.

Eliminacja: wydalenie odbywa się głównie z moczem. U dorosłych 90% przyjętej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (60 - 80%) oraz siarczanami (20 - 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydala się w nie zmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

KODEINA

Po podaniu doustnym kodeina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Względna biodostępność leku po podaniu doustnym, w porównaniu do podania domięśniowego, wynosi 40 do 70%. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 60 minutach. Następnie stężenie leku spada, okres półtrwania w osoczu wynosi od 2 do 4 godzin. Kodeina jest metabolizowana do kodeino-6-glukuronidu, morfiny i norkodeiny.

Kodeina i jej metabolity są wydalone prawie w całości przez nerki (85-90%), głównie w formie glukuronidów; uważa się, że całość przyjętej dawki jest wydalana w ciągu 48 godzin.

Odsetek przyjętej dawki (lek wolny + produkt koniugacji) w moczu przedstawia się następująco: około 10% stanowi morfina, 10% norkodeina i 50-70% kodeina.

Prawie 25-30% podanej kodeiny wiąże się z białkami osocza.

Zmienność patofizjologiczna:

- Osoby w wieku podeszłym: zdolność procesu sprzęgania nie ulega zmianie, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania paracetamolu. Z uwagi na fakt, że pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na opioidy przeciwbólowe, zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowych.

- Zaburzenia czynności nerek: w przypadkach ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 10 do 30 ml/min), okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony. Wydalenie paracetamolu w postaci sprzężonej – glukuronidu i siarczanu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek przebiega wolniej niż u zdrowych pacjentów. W rezultacie zaburzenia czynności nerek dochodzi do zmniejszenia klirensu kodeiny, co może prowadzić do kumulacji toksycznych metabolitów. Dlatego też u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek zaleca się zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami zgodnie z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
CrCl 10 - 50 ml/min	6 godziny
CrCl < 10 ml/min	8 godzin

(patrz też punkt 4.2).

- Zaburzenia czynności wątroby: zaleca się ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie paracetamolu w przypadku stwierdzonej niewyrównanej

aktywnej choroby wątroby, a szczególnie alkoholowego zapalenia wątroby, kiedy CYP 2E1 ulega indukcji, powoduje zwiększenie powstawania hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu, jest przeciwwskazane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach oceniano efekt działania paracetamolu podawanego w stężeniu 0, 600, 3000 oraz 6000 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu na szczury, osobniki męskie, ani na myszy, osobniki męskie i żeńskie. Niejednoznaczne oznaki działania rakotwórczego zanotowano u osobników żeńskich szczurów, w oparciu o zwiększone występowanie białaczki z komórek jednojądrzastych.

Porównawcze dane literaturowe dotyczące genotoksyczności oraz działania rakotwórczego paracetamolu pokazały, że efekty genotoksyczne pojawiają się tylko w przypadku stosowania dawek powyżej zalecanych limitów i objawiają się poważnym toksycznym działaniem na wątrobę oraz szpik kostny.

Poziom progowy dla działania genotoksycznego nie został osiągnięty przy stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu. Badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego przy stosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby. Rakotwórcze działanie paracetamolu było obserwowane jedynie w starszych badaniach przy podawaniu bardzo wysokich, cytotoksycznych dawek.

Kodeina - w dawkach 5 - 120 mg/kg nie wywoływała działania teratogennego w badaniach na szczurach i królikach. W badaniu na ciężarnych myszach zaobserwowano opóźnienie kostnienia u płodu po podaniu kodeiny w jednorazowej dawce 120 mg/kg.

Nie prowadzono długoterminowych badań wpływu kodeiny na powstawanie nowotworów ani jej wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodowa kroskarmeloza

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hydroksypropylometyloceluloza

Tytanu dwutlenek

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

16 sztuk w dwóch blistrach po 8 sztuk, blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6797

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.07.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO