

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ULTRACOD, 500 mg + 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg paracetamolu i 30 mg kodeiny fosforanu półwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Opis produktu: białawe, podłużne, dwustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o średnim i dużym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat powinni stosować 1-2 tabletki produktu Ultracod w pojedynczej dawce, do czterech razy na dobę (zazwyczaj w odstępach 4-8 godzinnych). Należy zachować co najmniej czterogodzinny odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 g paracetamolu i 240 mg kodeiny fosforanu.

Produkt nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku: tak jak dorośli, choć może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4).

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

W przypadku zaburzenia czynności nerek należy jednorazowo stosować maksymalnie 1 tabletkę i zachować odstęp co najmniej 6-8 godzinny pomiędzy poszczególnymi dawkami.

Sposób podawania: tabletki należy połykać w całości, bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

Zażycie produktu po posiłku może powodować opóźnienie początku działania.

Długotrwałe leczenie produktem Ultracod nie jest zalecane (patrz punkt 5.3).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na paracetamol i (lub) kodeinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ostrej niewydolności wątroby;

- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby;
- chorób, w których należy unikać depresji ośrodka oddechowego;
- ciężkiej astmy;
- urazów głowy;
- podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego;
- operacji dróg żółciowych;
- niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- porażennej niedrożności jelita;
- jednoczesnego stosowania inhibitorów MAO lub w ciągu 14 dni.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

To połączenie leków nie powinno być stosowane w przypadku:

- ostrych chorób wątroby;
- ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min);
- uzależnienia od alkoholu lub narkotyków i innych substancji psychotropowych;
- uzależnienia od opioidów;
- zaburzeń świadomości;
- urazów czaszkowo-mózgowych i chorób przebiegających z podwyższeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

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

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

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów, których stan może ulec pogorszeniu przez opioidy, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być wrażliwi na ośrodkowe i żołądkowo-jelitowe efekty działania produktu, pacjentów jednocześnie stosujących leki o działaniu depresyjnym na OUN (ośrodkowy układ nerwowy), pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego oraz pacjentów z chorobą zapalną jelit lub niedrożnością jelit.

W dużych dawkach (powyżej 6 g na dobę) paracetamol jest toksyczny dla wątroby. Może jednak dojść do uszkodzenia wątroby po zastosowaniu mniejszych dawek, jeśli jednocześnie w organizmie obecny jest alkohol, substancje indukujące enzymy mikrosomalne wątroby lub inne substancje toksyczne dla wątroby (patrz punkt 4.5). Długotrwałe spożywanie alkoholu istotnie zwiększa niebezpieczeństwo hepatotoksyczności paracetamolu; największe ryzyko obserwowano u pacjentów z przewlekłym alkoholizmem poddanych krótkotrwałej abstynencji (12 godzin). Spożywanie alkoholu w trakcie leczenia produktem Ultracod jest zakazane.

Jeżeli konieczne jest długotrwałe leczenie, wskazane jest monitorowanie enzymów wątrobowych.

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

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

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku hipowolemii, zaburzeń rytmu serca, *myasthenia gravis*, ostrego brzucha, kamieni żółciowych oraz przewlekłych zaparć.

Podczas długotrwałego stosowania dużych dawek paracetamolu niezgodnie z zaleceniami obserwowano występowanie bólów głowy, których jednak nie należy leczyć za pomocą zwiększania dawek leku. W takich przypadkach nie należy stosować leków przeciwbólowych bez zalecenia lekarza.

Osoby szybko metabolizujące i zatrucie morfiną

U około 5,5% populacji rasy kaukaskiej większa ilość aktywnych metabolitów kodeiny – morfiny może również powstać po stosowaniu dawki terapeutycznej, ze względu na dużą aktywność enzymu CYP2D6 (ultraszybki metabolizm) (patrz punkt 5.2). Odnotowano jeden przypadek zatrucia morfiną u takiego pacjenta stosującego kodeinę w terapeutycznej dawce. Należy mieć to na uwadze również w przypadku pacjentów, u których występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). Objawy przedawkowania morfiny i zalecane w takich przypadkach leczenie opisano w punkcie 4.9. Opisano także jeden przypadek śmiertelnego zatrucia morfiną niemowlęcia karmionego piersią przez matkę, która stosowała kodeinę w dawkach terapeutycznych, a należała do osób, u których procesy metaboliczne kodeiny zachodzą bardzo szybko (patrz punkt 4.6).

W przypadku nagłego odstawienia leków przeciwbólowych stosowanych długotrwanie w dużych dawkach i niezgodnie z zaleceniami lekarza, mogą wystąpić bóle głowy, zmęczenie, bóle mięśniowe, nerwowość i objawy wegetatywne. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni po odstawieniu leku. Do tego czasu nie należy stosować leków przeciwbólowych, zaś produkt Ultracod nie powinien być ponownie stosowany bez konsultacji z lekarzem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. lekami uspokajającymi lub nasennymi, częściowo także z innymi lekami przeciwbólowymi, lekami antyhistaminowymi, neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi) lub przy jednoczesnym spożyciu alkoholu obserwowano wzmoczenie działania sedatywnego oraz zahamowanie ośrodka oddechowego.

Podczas jednoczesnego stosowania z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne wątroby, np. niektórymi lekami nasennymi lub przeciwpadaczkowymi (między innymi glutetymidem, fenobarbitem, fenytoiną, karbamazepiną) oraz z ryfampicyną, bezpieczne w zwykłych warunkach dawki paracetamolu mogą powodować uszkodzenie wątroby. To samo odnosi się do przypadków nadużycia alkoholu.

W połączeniu z chloramfenikolem może wystąpić wyraźne spowolnienie jego eliminacji, związane ze wzrostem toksyczności. Podczas jednoczesnego przewlekłego podawania pochodnych warfaryny i kumaryny z paracetamolem w dużych dawkach (powyżej 2 g na dobę) obserwowano nasilenie działania przeciwzkrzepowego, objawiające się krwawieniami. Dlatego w trakcie jednoczesnego podawania tych leków wskazane jest częstsze monitorowanie czasu protrombinowego.

Przy jednoczesnym przyjmowaniu produktów zwalniających opróżnianie żołądka, takich jak propantelina, może dochodzić do spowolnienia wchłaniania paracetamolu i opóźnienia początku jego działania.

Przy jednoczesnym podawaniu paracetamolu i lamotryginy obserwowano zmniejszenie skuteczności działania lamotryginy, związane ze zwiększeniem jej klirensu wątrobowego. Jednoczesne długotrwałe podawanie paracetamolu i NLPZ (przede wszystkim kwasu acetylosalicylowego) w dużych dawkach zwiększa ryzyko nefropatii analgetycznej i innych działań niepożądanych dotyczących nerek.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą zwiększyć klirens paracetamolu.

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

Szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, a wchłanianie zmniejszone przez cholestyraminę.

Przy jednoczesnym podawaniu paracetamolu i zydowudyny obserwowano zwiększenie skłonności do rozwoju neutropenii i wzmożenie hepatotoksyczności. Dlatego też zaleca się stosowanie produktu Ultracod w trakcie leczenia zydowudyną jedynie po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania paracetamolu w połączeniu z kodeiną u kobiet w ciąży. Nie są dostępne żadne dane eksperymentalne pochodzące z badań na zwierzętach.

Paracetamol i kodeina przenikają przez barierę łożyskową.

Badania przeprowadzone na kobietach i ich dzieciach nie wykazały jakiegokolwiek związku pomiędzy stosowaniem paracetamolu w ciągu pierwszych 3 do 4 miesięcy ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych.

W badaniach na ludziach potwierdzono jednak istnienie związku pomiędzy obecnością zaburzeń rozwoju układu oddechowego u dzieci a stosowaniem kodeiny w pierwszym trymestrze ciąży.

Po dłuższym okresie stosowania kodeiny przez kobiety w ostatnim trymestrze ciąży możliwe jest wystąpienie objawów abstynencyjnych u noworodka. Jeżeli kodeina podawana jest w trakcie porodu, u noworodka może wystąpić zahamowanie ośrodka oddechowego.

Produkt zawierający paracetamol i kodeinę może być stosowany w czasie ciąży jedynie jeśli potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Nie są dostępne żadne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania paracetamolu w połączeniu z kodeiną w czasie karmienia piersią. Sam paracetamol może być stosowany przez karmiące matki w zwykłe zalecanych dawkach. Niemowlęta otrzymują wraz z mlekiem jedynie bardzo małe dawki leku. Do tej pory zaobserwowano tylko jeden przypadek wystąpienia działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią – w postaci wysypki.

Kodeina przenika do mleka w małych dawkach. Noworodki i niemowlęta niedojrzałe mogą być bardziej wrażliwe na jej działanie – obserwowano bezdech i zahamowanie ośrodka oddechowego po podaniu matce większych dawek kodeiny.

Aktywne metabolity, np. morfina, tworzone są z kodeiny w zależności od zmienności indywidualnej (patrz punkt 4.4. i 5.2). Opisano także jeden przypadek śmiertelnego zatrucia morfiną niemowlęcia karmionego piersią przez matkę, która stosowała kodeinę w dawkach terapeutycznych, a należała do osób, u których procesy metaboliczne kodeiny zachodzą bardzo szybko.

Z tego względu kobiety karmiące piersią powinny stosować najmniejszą możliwą dawkę kodeiny przez możliwie najkrótszy czas, należy również poinformować je o konieczności uważnego obserwowania dziecka pod kątem objawów przedawkowania morfiny (takich jak senność, wymioty, zaparcia, małe źrenice, zaburzenia laktacji, ospałość i trudności w oddychaniu). W przypadku wystąpienia tych objawów u matki lub u dziecka należy natychmiast przerwać leczenie i zwrócić się do lekarza w związku z podejrzeniem zatrucia morfiną.

Lek Ultracod w okresie karmienia piersią można stosować przez krótki czas, w najmniejszej możliwej dawce i jedynie w przypadku karmienia starszych zdrowych dzieci. Leczenie powinno być zawsze prowadzone pod nadzorem lekarza i po poinformowaniu matki o możliwym ryzyku zatrucia morfiną oraz jego objawach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet stosowany zgodnie z zaleceniami, produkt Ultracod może niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego spożycia alkoholu lub przyjmowania leków o działaniu ośrodkowym.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie produktów zawierających paracetamol z kodeiną może wywoływać następujące działania niepożądane, podział zgodnie z klasyfikacją MedDRA, z następującymi wskaźnikami częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	częstość	działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	trombocytopenia alergiczna, leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk naczynioruchowy, duszność, zlewne poty, złe samopoczucie, obniżenie ciśnienia tętniczego aż do wstrząsu (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia układu nerwowego	często	zmęczenie, zawroty głowy, bóle głowy o niewielkim nasileniu
	niezbyt często	zaburzenia snu
	bardzo rzadko	zahamowanie ośrodka oddechowego (w większych dawkach lub u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym lub po urazie głowy), euforia/dysforia (w dużych dawkach), upośledzenie koordynacji wzrokowo-ruchowej (w dużych dawkach)
Zaburzenia oka	rzadko	zaburzenia widzenia/zwężenie źrenic (w dużych dawkach)
Zaburzenia ucha i błędnika	rzadko	szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	często	obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenia (przy zastosowaniu dużych dawek)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	duszność
	bardzo rzadko	skurcz oskrzeli (astma analgetyczna) obrzęk płuc (przy dużych dawkach, szczególnie u osób o upośledzonej czynności płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty (szczególnie na początku leczenia), zaparcia
	rzadko	suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka
	rzadko	wyprysk alergiczny

Przy długotrwałym stosowaniu dużych dawek produkt może wykazywać działanie uzależniające.

Uwaga:

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

Paracetamol:

a) objawy zatrucia

Objawy zatrucia po przedawkowaniu paracetamolu pojawiają się po 24 - 48 godzinach. W wyniku martwicy komórek wątrobowych mogą rozwinąć się zaburzenia czynności wątroby aż do śpiączki wątrobowej, będącej stanem zagrożenia życia. Niezależnie od tych zaburzeń, opisywano także niewydolność nerek spowodowaną martwicą kanalików nerkowych.

W pierwszym stadium zatrucia paracetamolem (dzień 1) obserwowano nudności, wymioty, wzmożoną potliwość, senność i ogólne złe samopoczucie; w drugim stadium (dzień 2) samopoczucie ulega poprawie, aczkolwiek opisywano bóle brzucha o niewielkim nasileniu, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny, wydłużenie czasu tromboplastyny (zwiększenie wartości w teście Quick'a), zmniejszenie wydalania moczu; w trzecim stadium (począwszy od 3 dnia po przedawkowaniu) opisywano wysoką aktywność aminotransferaz, żółtaczkę, zaburzenia krzepnięcia, hipoglikamię oraz przejście w śpiączkę wątrobową.

b) leczenie zatrucia

- w ciągu pierwszych 6 godzin zalecane jest postępowanie ogólne, takie jak podawanie węgla aktywowanego, płukanie żołądka;
- celowe jest monitorowanie osocznego stężenia paracetamolu i prób wątrobowych;
- w celu obniżenia stężenia paracetamolu w osoczu można zastosować dializę;
- w celu związania cytotoksycznych metabolitów, w miarę możliwości w ciągu 8 godzin od zatrucia, celowe jest dożylnie podawanie donorów grup SH, np. merkaptaminy lub N-acetylocysteiny.

Inne możliwości leczenia zatrucia paracetamolem zależą od stadium oraz nasilenia objawów klinicznych i polegają na ogólnej intensywnej opiece medycznej.

Kodeina:

c) objawy zatrucia

Typowym objawem przedawkowania kodeiny jest zahamowanie ośrodka oddechowego. Objawy są niemal identyczne jak po zatruciu morfiną i obejmują nadmierną senność aż do śpiączki; towarzyszy jej zwężenie źrenic, często wymioty, bóle głowy, zatrzymanie moczu i stolca. Opisywano także sinicę, niedotlenienie, oziębienie skóry, utratę napięcia mięśniowego i zniesienie odruchów, czasem bradykardię i obniżenie ciśnienia tętniczego, sporadycznie – przede wszystkim u dzieci – obserwowano drgawki mózgowe.

b) leczenie zatrucia

Po zatruciu kodeiną w dawce przewyższającej 2 mg/kg mc. konieczne jest monitorowanie czynności oddechowej, z gotowością do natychmiastowej resuscytacji, aż do ustąpienia objawów, a w przypadku braku objawów przez co najmniej 5 godzin od momentu przyjęcia kodeiny.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kodeina w połączeniach z wyłączeniem psycholeptyków
kod ATC: N 02 AA 59

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Mechanizm działania nie został dotąd dokładnie wyjaśniony. Wykazano, że paracetamol prowadzi w większym stopniu do zahamowania ośrodkowej niż obwodowej syntezy prostaglandyn. Paracetamol hamuje także działanie endogennych substancji pirogennych na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu, wywierając działanie przeciwgorączkowe.

Kodeina jest opioidem o ośrodkowym działaniu przeciwbólowym. Jej działanie jest zależne od dawki.

Połączenie paracetamolu i kodeiny było porównywane w badaniach klinicznych z różnymi lekami przeciwbólowymi i z placebo. Połączenie to było istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż placebo. Niektóre badania wykazały, że skuteczność przeciwbólowa połączenia paracetamolu i kodeiny jest większa niż skuteczność obu substancji w monoterapii, co umożliwia zastosowanie mniejszych dawek i zwiększa bezpieczeństwo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol:

U ludzi, wchłanianie paracetamolu po podaniu doustnym jest szybkie (maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu 0,5-1,5 godziny od przyjęcia) i całkowite. Całkowita dostępność biologiczna wynosi między 65 a 89%. Wskazuje to obecność efektu pierwszego przejścia w wysokości 20-40%. Zastosowanie na pusty żołądek jest związane ze zwiększonym wchłanianiem, nie ma jednak wpływu na dostępność biologiczną. W przypadku jednoczesnego spożycia posiłku wchłanianie paracetamolu jest mniejsze i stężenie w osoczu jest istotnie zmniejszone. Paracetamol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, w nieco większym w przypadku przedawkowania – wyjątkowo do ponad 50%. Metabolizm enzymatyczny paracetamolu zachodzi głównie w wątrobie, przede wszystkim poprzez bezpośrednie sprzęganie z kwasem glukuronowym i siarkowym (odpowiednio 55% i 35%). W wyniku metabolizmu paracetamolu powstaje także niewielka ilość p-aminofenolu i pochodnych N-hydroksy, które są następnie przekształcane do nietoksycznych dla tkanek imin chinonowych. Wiążą się one z glutationem w sposób zależny od dawki.

Metabolity są wydalone przez nerki. Mniej niż 5% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej. Całkowity klirens wynosi około 350 ml/min. Czas połowicznej eliminacji z osocza wynosi 1,5-2,5 godziny. Całkowita eliminacja zachodzi w ciągu 24 godzin. Szczyt działania i średni czas działania (4-6 godzin) koreluje mniej więcej ze stężeniem w osoczu. Paracetamol przenika przez łożysko i do mleka matki. Po jednorazowym podaniu dawki 650 mg średnie stężenie mierzone w mleku wynosiło 11 µg/ml. U osób w wieku powyżej 65 lat obserwowano istotne zmniejszenie klirensu osoczowego kreatyniny.

Kodeina:

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

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

Do głównych metabolitów należy morfina, norkodeina, a także sprzężenia morfiny i kodeiny (sprzężenia są końcowymi metabolitami). Czas połowicznej eliminacji wynosi 3-5 godzin; w przypadku niewydolności nerek ulega wydłużeniu do 9-18 godzin, jest wolniejszy także u osób starszych. Wydalanie zachodzi głównie przez nerki, około 10 % dawki kodeiny wydalane jest w formie niezmienionej.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby wolno i bardzo szybko metabolizujące w odniesieniu do CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana głównie na drodze glukuronidacji, ale mniejszy szlak metaboliczny prowadzi do O-demetylacji kodeiny do morfiny. Ten etap metaboliczny jest katalizowany przez enzym CYP2D6. W wyniku różnic genetycznych około 7% populacji kaukaskiej nie posiada czynnego enzymu CYP2D6, osoby te bardzo wolno metabolizują. U tych pacjentów efekt leczniczy może być mniej zaznaczony, ponieważ nie jest tworzona morfina. Około 5,5% populacji rasy kaukaskiej to osoby bardzo szybko metabolizujące. U tych pacjentów występuje jeden lub więcej genów kodujących enzym CYP2D6 i z tego względu aktywność enzymu jest u nich wyraźnie zwiększona. U tych pacjentów występuje większe stężenie morfiny w osoczu i z tego względu istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z morfiną (patrz również punkty 4.4 i 4.6). Szczególnie istotne jest rozważenie tego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, które może prowadzić do zwiększenia stężenia aktywnego metabolitu 6-glukuronidu morfiny. Zmienność genetyczną enzymu CYP2D6 można ocenić poprzez genotypowanie.

Paracetamol i kodeinę charakteryzuje porównywalny stopień wchłaniania i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, podobny czas działania, różny natomiast i wzajemnie się uzupełniający mechanizm działania; stadia transformacji biologicznej nie kolidują ze sobą, nie obserwowano też wzajemnego hamowania na etapie eliminacji przez nerki. Na różnych modelach zwierzęcych obserwowano addytycyjne działanie przeciwbólowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol i kodeina należą do substancji czynnych o ugruntowanym zastosowaniu w produktach leczniczych, o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa. Wyniki badań nieklinicznych nie wnoszą żadnych znaczących informacji o zastosowaniu terapeutycznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 10, 20, 30, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14985

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO