

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ultracod 500 mg/30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 30 mg hemihydrátu kodein-fosfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Středně silné až silné bolesti.

Dospívající ve věku 12 až 18 let

Přípravek Ultracod je vzhledem k obsahu kodeinu indikován u pacientů od 12 let k léčbě akutní středně silné bolesti, kterou nelze zmírnit jinými analgetiky, jako je paracetamol nebo ibuprofen (použitými samostatně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dospělí mají užívat 1 - 2 tablety přípravku Ultracod v jedné dávce až 4krát denně v intervalu nejméně 6 hodin. Dávka závisí na tělesné hmotnosti, jednu dávku 2 tablet lze použít pouze u pacientů o tělesné hmotnosti 60 kg a více. Maximální denní dávka 8 tablet (4 g paracetamolu plus 240 mg kodein-fosfátu) nesmí být překročena.

Starší pacienti

Stejně jako u dospělých, avšak může být zapotřebí i snížení dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 12 až 18 let:

Dospívající ve věku 12 až 18 let by měli užívat 1 - 2 tablety přípravku Ultracod v jedné dávce až 4krát denně v intervalu nejméně 6 hodin. Dávka závisí na tělesné hmotnosti (10 - 15 mg/kg paracetamolu a 0,5 - 1 mg/kg kodeinu), jednu dávku 2 tablet lze použít pouze u pacientů o tělesné hmotnosti 60 kg a více. Maximální denní dávka 8 tablet (4 g paracetamolu a 240 mg kodein-fosfátu) nesmí být překročena.

Děti mladší 12 let:

Kodein není určen k použití u dětí mladších 12 let vzhledem k riziku toxicity opioidů v důsledku variabilní a nepředvídatelné přeměny kodeinu na morfin (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater nebo ledvin

Při poruchách funkce jater nebo ledvin je nutno snížit dávku nebo prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami.

Při poruchách funkce ledvin lze podat maximálně 1 tabletu s odstupem nejméně 6 - 8 hodin od předešlé dávky.

Délku léčby u všech pacientů je třeba omezit na 3 dny, a pokud nedojde k dostatečné úlevě od bolesti, je pacienty/ošetřující osoby třeba poučit, aby se poradili s lékařem.

Způsob podání

Tablety se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

Užití po jídle může vést k opožděnému nástupu účinku.

4.3 Kontraindikace

Tento přípravek nesmí být používán:

- při přecitlivělosti na paracetamol, kodein (nebo jiné opioidy) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- při akutním jaterním selhání, u závažné poruchy funkce jater;
- při respirační depresi nebo insuficienci, při akutním astmatu;
- při poraněních hlavy, při zvýšeném nitrolebním tlaku;
- po operaci žlučových cest;
- při paralytickém ileu;
- společně s inhibitory MAO nebo do 14 dní po jejich vysazení (viz bod 4.5);
- u všech pediatrických pacientů (0 - 18 let), kteří podstoupili tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu syndromu obstrukční spánkové apnoe, kvůli zvýšenému riziku rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí (viz bod 4.4);
- u kojících žen (viz bod 4.6);
- u pacientů, o kterých je známo, že jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6;
- v případě blížícího se porodu nebo v případě rizika předčasného porodu.

Opioidní analgetika by se neměla používat u pacientů v kómatu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tato kombinace by neměla být používána:

- při akutním jaterním onemocnění;
- při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min);
- při alkoholismu (včetně nedávného ukončení konzumace alkoholu) a abúzu omamných a psychotropních látek;
- při závislosti na opioidech;
- u poruch vědomí;
- současně s jinými léky, které mají vliv na játra.

Přípravek Ultracod se má používat pouze po pečlivém posouzení rizik a přínosů:

- v případě poruchy respiračních funkcí (z důvodu emfyzému, kyfaskoliózy, těžké obezity) a chronického obstrukčního onemocnění dýchacích cest.

Snížení dávky nebo prodloužení intervalu mezi dávkami je nutné u:

- poruch jaterních funkcí (např. při chronickém onemocnění jater, dlouhodobé konzumaci alkoholu). U pacientů s Gilbertovým syndromem může za určitých okolností docházet ke sníženému metabolismu paracetamolu. V takovém případě je třeba snížit dávku.
- poruchy funkce ledvin a dialyzovaných pacientů.

Opatrnost je nutná u pacientů:

- s mírnou až středně závažnou hepatocelulární insuficiencí nebo s Gilbertovým syndromem;
- s hemolytickou anémií;
- s deficitem glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy;
- s hypovolemií;
- se srdeční arytmií nebo zhoršenou srdeční funkcí;
- s myasthenia gravis;
- s náhlou příhodou břišní;
- se žlučovými kameny a chronickou zácpou;
- jejichž stav se může opioidy zhoršit, a to zvláště u starších jedinců, kteří mohou být citliví na jejich vliv v oblasti centrální nervové soustavy nebo na jejich gastrointestinální účinky;
- užívajících souběžně léky tlumící CNS;
- s hypertrofií prostaty nebo benigní hyperplazií prostaty;
- se zánětlivými střevními onemocněními nebo střevní obstrukcí (např. chronickou ulcerózní kolitidou);
- s nízkými rezervami glutathionu;
- se stenózou močové trubice;
- s nedostatečností nadledvin (Addisonovou chorobou);
- s hypotyreózou;
- s roztroušenou sklerózou.

Na základě postmarketingových zkušeností s používáním paracetamolu vyšlo najevo, že hepatotoxicita paracetamolu se může vyskytnout i při použití terapeutických dávek, zejména při použití dávky 4 g denně (maximální terapeutická dávka), při krátkodobém použití a u pacientů bez předchozí poruchy funkce jater. Riziko poruchy funkce jater se zvyšuje, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky (viz bod 4.5).

Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu, nejvyšší riziko nastává u chronických alkoholiků, kteří krátkodobě abstinují (12 hodin). Během léčby přípravkem Ultracod se nesmí konzumovat alkohol.

U pacientů se zhoršenou funkcí jater a u pacientů dlouhodobě léčených vyššími dávkami paracetamolu (více než 10 dnů) je doporučeno pravidelné sledování jaterních funkcí. Sledování po dlouhodobém užívání má zahrnovat i vyšetření krevního obrazu a renálních funkcí.

Pacienty je třeba upozornit, aby současně neužívali jiné přípravky obsahující paracetamol a kodein.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se základní senzitivitou na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní antirevmatika (NSAID).

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricií nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Při užívání paracetamolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Pacienti musí být informováni o příznacích a symptomech a musí být pečlivě sledováni kvůli výskytu kožních reakcí. Pokud se objeví symptomy nebo příznaky SJS a TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), pacienti musí okamžitě přestat s léčbou a vyhledat lékařskou pomoc.

V pokusech na zvířatech vedly vysoké dávky paracetamolu k testikulární atrofii a inhibici spermatogeneze. Proto je třeba zvážit vhodnost léčby přípravkem Ultracod u mužů léčených pro sníženou plodnost.

Rozsáhlé užívání analgetik k úlevě od bolesti hlavy nebo migrény, zejména ve vysokých dávkách, může způsobit bolesti hlavy, které nesmí být léčeny zvýšenými dávkami léku. V těchto případech nesmí být analgetikum bez konzultace s lékařem dále užíváno.

Při terapii perorálními antikoagulancii a při současném dlouhodobém podávání vyšších dávek paracetamolu, zvláště v kombinaci s kodeinem či dextropropoxyfenem, je nutná kontrola protrombinového času (viz bod 4.5).

CYP2D6 metabolismus

Kodein je jaterním enzymem CYP2D6 metabolizován na morfin, jeho aktivní metabolit. Jestliže má pacient nedostatek tohoto enzymu nebo jej vůbec nemá, nedosáhne se požadovaného analgetického účinku. Odhady ukazují, že nedostatek CYP2D6 může mít až 7 % populace bílé (kavkazské) rasy. Pokud je však pacient extenzivní nebo ultrarychlý metabolizátor CYP2D6, existuje zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků z důvodu toxicity opioidů, a to i při běžně předepisovaných dávkách. U těchto pacientů dochází k rychlé přeměně kodeinu na morfin, což vede k vyšším než očekávaným hladinám morfinu v séru.

Mezi obvyklé příznaky toxicity opioidů patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, malé zorničky, nauzea, zvracení, zácpa a nechutenství. V závažných případech může zahrnovat příznaky oběhové a respirační deprese, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně i fatální.

Odhady prevalence ultra-rychlého metabolismu v různých populacích jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence (%)
Africká/Etiopská	29
Afroamerická	3,4 až 6,5
Asijská	1,2 až 2
Bílá (Kavkazská)	3,6 až 6,5
Řecká	6
Maďarská	1,9
Severoevropská	1 až 2

Riziko plynoucí ze souběžného užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky

Současné užívání přípravku Ultracod a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Ultracod současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Riziko plynoucí ze souběžného užívání opioidů a alkoholu

Současné užívání opioidů, včetně kodeinu, a alkoholu může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a

smrti. Současné užívání opioidů s alkoholem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pooperační použití u dětí

V literatuře byly publikovány informace o tom, že podání kodeinu dětem po tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedlo ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám včetně úmrtí (viz rovněž bod 4.3). Všem dětem byly podány dávky kodeinu, které byly v rámci správného dávkovacího rozmezí; existují však důkazy o tom, že tyto děti byly buď extenzivními nebo ultrarychlými metabolizátory kodeinu na morfin.

Děti s poruchou respiračních funkcí

Použití kodeinu se nedoporučuje u dětí, které mohou mít poruchu respirační funkce, včetně neuromuskulárních onemocnění, závažných onemocnění srdce či respiračních onemocnění, infekcí horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetných poranění nebo rozsáhlých chirurgických zákroků. Tyto faktory mohou zhoršit příznaky morfinové toxicity.

Kodein užívaný ve vyšších dávkách a dlouhodobě může způsobovat závislost.

Kodein má primární potenciál pro vznik závislosti. Dlouhodobé užívání vysokých dávek této látky způsobuje toleranci, psychickou a fyzickou závislost a v případě náhlého vysazení léku abstinenční příznaky. Existuje zkřížená tolerance s jinými opioidy. U pacientů s již existující závislostí na opiátech (včetně pacientů v remisi) lze očekávat rychlý relaps. Po dlouhodobé léčbě musí být podávání ukončováno postupně.

Byly hlášeny případy zneužívání léků s kodeinem, včetně případů u dětí a dospívajících. Některé osoby zneužívající léky měly v anamnéze zneužívání léků a/nebo alkoholu a/nebo psychiatrické poruchy.

Opatrnost se doporučuje zvláště při podávání dětem, dospívajícím, mladým dospělým a pacientům, kteří mají v anamnéze zneužívání drog a/nebo alkoholu.

Po náhlém vysazení dlouhodobého užívání vysokých dávek analgetik, které nebylo v souladu s doporučeními, se mohou objevit bolesti hlavy a únava, bolesti svalů, nervozita a vegetativní příznaky. Tyto příznaky odezní během několika dnů po vysazení. Do té doby by analgetika neměla být znovu užívána, a lék by neměl být znovu podán bez konzultace s lékařem.

Pacienti s cholecystektomií mají být léčeni s opatrností. Kontrakce Oddiho svěrače může způsobit příznaky podobné příznakům infarktu myokardu nebo zesílit příznaky u pacientů s pankreatitidou.

Používejte opatrně u pacientů s konvulzivními poruchami.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být citlivější k účinkům tohoto léčivého přípravku, zejména k respirační depresi. Jsou také náchylnější ke vzniku hypertrofie, obstrukce prostaty a věkem podmíněné poruchy funkce ledvin a je u nich vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků způsobených retencí moči vyvolanou opioidy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Paracetamol

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo léky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy, např. určitá hypnotika a antiepileptika (např. glutethimid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, topiramát), barbituráty, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a

rifampicin, se může zvýšit toxicita paracetamolu a způsobit jaterní poruchy. Totéž platí pro zneužívání alkoholu. Indukce metabolismu má za následek zvýšenou produkci hepatotoxického oxidativního metabolitu paracetamolu. Hepatotoxicita se projeví, pokud tento metabolit překročí normální vazebnou kapacitu glutathionu.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné užívání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

Metoklopramid nebo domperidon mohou rychlost absorpce paracetamolu urychlovat.

Chelatační pryskyřice (např. kolestyramin) může snižovat střevní absorpci paracetamolu a potenciálně snižovat jeho účinnost, pokud je užíván současně. Obecně je třeba mezi užitím pryskyřice a užitím paracetamolu dodržet interval delší než 2 hodiny, je-li to možné.

Současné užívání paracetamolu s chloramfenikolem může významně zpomalovat eliminaci chloramfenikolu a zvyšovat tak riziko intoxikace.

Paracetamol může zvyšovat riziko krvácení u pacientů užívajících warfarin nebo ostatní antagonisty vitamínu K. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K mají být monitorováni kvůli odpovídající koagulaci a krvácivým komplikacím.

Při současném užívání paracetamolu a zidovudinu se pozoruje zvýšený sklon k rozvoji neutropenie a hepatotoxicity. Tento lék by proto měl být současně se zidovudinem užíván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika léčby.

Při současném podávání paracetamolu a lamotriginu byla zjištěna snížená účinnost lamotriginu při zvýšení jeho jaterní clearance.

Současné dlouhodobé podávání paracetamolu a NSA (především acetylsalicylové kyseliny) ve vyšších dávkách zvyšuje riziko analgetické nefropatie a dalších renálních nežádoucích účinků.

Současné užívání léků nebo prostředků snižujících vyprazdňování žaludku, např. propanthelinium, může vést ke zpomalení resorpce a opoždění nástupu účinku paracetamolu.

Perorální kontraceptiva mohou zvýšit míru clearance paracetamolu.

Kodein

Současné podávání inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) (např. tranlycypromin) může zesilovat účinky na centrální nervovou soustavu i další nežádoucí účinky nepředvídatelné závažnosti (např. riziko hypertenzní krize). Přípravek Ultracod je kontraindikován u pacientů, kteří podstupují nebo v posledních 2 týdnech ukončili terapii inhibitory MAO (viz bod 4.3).

Při současném užívání kodeinu s jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS (např. sedativy, hypnotiky, částečně i ostatními analgetiky, antihistaminiky, neuroleptiky, antidepresivy, jako jsou tricyklická antidepresiva, např. imipramin, amitriptylin; anxiolytiky, antihypertenzivy nebo antitusiky) bylo hlášeno zesílení sedativního účinku nebo útlum dechových funkcí.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny a jim podobné látky

Současné užívání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti z důvodu aditivního tlumícího účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Alkohol a opioidy

Současné užívání benzodiazepinů a opioidů zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti

z důvodu aditivního tlumícího účinku na CNS. Současné užívání opioidů s alkoholem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že kodein může inhibovat kašlací reflex, je nutné vyvarovat se souběžného užití kodeinu s látkami usnadňujícími odkašlávání.

Antiperistaltické protiprůjmové léky

Současné užívání kodeinu s antiperistaltickými protiprůjmovými léky může zvýšit riziko těžké zácpy a deprese CNS.

Agonisté-antagonisté morfinu

Současné užívání kodeinu s částečnými agonisty (např. buprenorfin) nebo antagonisty (např. naltrexon) může způsobit urychlení nebo zpoždění účinků kodeinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nebyla prokázána bezpečnost užívání kombinace paracetamolu a kodeinu v těhotenství u lidí. V této souvislosti nejsou k dispozici žádné údaje z pokusů u zvířat.

Paracetamol a kodein procházejí placentární bariérou.

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na foeto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnižší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnižší možnou frekvencí.

Studie provedené u dvojic matka-dítě nezjistily žádné známky případné souvislosti mezi použitím paracetamolu v průběhu prvních 3 až 4 měsíců těhotenství a výskytem vývojových anomálií.

Při použití u lidí však bylo zjištěno spojení mezi malformacemi respiračního traktu a užíváním kodeinu v prvních 3 měsících těhotenství.

Kodein může způsobit depresi dýchání a abstinenční příznaky u novorozenců narozených matkám, které užívají kodein během třetího trimestru těhotenství.

Vhodným preventivním opatřením je vyvarovat se užívání přípravku Ultracod během třetího trimestru těhotenství a během porodu.

Přípravek Ultracod se smí používat v těhotenství pouze pod dohledem lékaře a pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

Při podávání přípravku během těhotenství je třeba brát v úvahu morfinomimetické vlastnosti kodeinu.

Kojení

Podávání přípravku Ultracod je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Samotný paracetamol lze během kojení užívat v běžně doporučených dávkách. Kojenci dostávají v mléce jen velmi malé dávky. Až dosud je znám jen jediný případ nežádoucího účinku u kojence - výskyt vyrážky.

Kodein se nesmí užívat během kojení (viz bod 4.3).

Při normálních terapeutických dávkách mohou být kodein a jeho aktivní metabolit přítomny v mateřském mléce ve velmi nízkých dávkách a je nepravděpodobné, že by nepříznivě ovlivnily kojence. Kodein je však částečně metabolizován cytochromem P450 2D6 (CYP2D6) a pokud má pacientka ultra-rychlý CYP2D6 metabolismus, mohou být v mateřském mléce přítomny vyšší hladiny aktivního metabolitu - morfinu, což může jak u matky, tak u kojence ve velmi vzácných případech vést k příznakům toxicity opioidů. Život ohrožující nežádoucí účinky nebo úmrtí novorozence/kojence mohou nastat i při terapeutických dávkách.

Hlášen byl i jeden případ smrtelné intoxikace morfinem u kojence, který byl morfinu vystaven prostřednictvím mateřského mléka, kdy matka patřila k osobám s ultra-rychlým metabolismem a užívala vyšší terapeutické dávky kodeinu po dobu 13 dnů.

Při užívání vyšších dávek byla hlášena apnoe nebo respirační deprese u novorozenců, dětí předčasně narozených a dětí se zdravotními komplikacemi, kteří mohou být citlivější.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ultracod může způsobovat ospalost, poruchy vizuomotorické koordinace a ostrosti vidění, narušovat duševní a/nebo fyzické schopnosti nutné při provádění potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů. Platí to zvýšenou měrou při současné konzumaci alkoholu nebo současném užívání léků s centrálními účinky.

Pacientům má být doporučeno, aby neřídili vozidlo nebo neobsluhovali stroje, pokud pocítují únavu, dokud se neprokáže, že schopnost vykonávat tyto činnosti nebyla ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Podávání přípravků obsahujících kombinaci paracetamolu s kodeinem může způsobit následující nežádoucí účinky (rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	alergická trombocytopenie, leukocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie (ojedinělé případy)
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	reakce z přecitlivělosti jako Quinckeho edém, dušnost, výrony (návaly) potu, nevolnost, pokles krevního tlaku až šok (ojedinělé případy)
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Psychiatrické poruchy	není známo	stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	časté	únava, závrať, mírné bolesti hlavy
	méně časté	poruchy spánku
	velmi vzácné	útlum dechových funkcí (při vyšších dávkách nebo u pacientů se zvýšeným nitrolebním tlakem nebo poraněním hlavy), euforie/dysforie (při vysokých dávkách), zhoršení vizuálně motorické koordinace a ostrosti vidění (u vyšších dávek nebo u zvláště citlivých pacientů)
	není známo	záchvaty, sedace, somnolence
Poruchy oka	vzácné	poruchy vidění/mióza (při vysokých dávkách)
Poruchy ucha a labyrintu	vzácné	tinitus
Cévní poruchy	časté	pokles krevního tlaku, synkopy (při užití vysokých

		dávek)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	dušnost
	velmi vzácné	bronchospasmus (analgetické astma) edém plic (při vysokých dávkách, zejména u osob s porušenými plicními funkcemi)
Gastrointestinální poruchy	časté	nevolnost, zvracení (zejména na začátku léčby), zácpa
	vzácné	sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	pruritus, erytém, kopřivka (urtikarie)
	vzácné	alergické exantémy
	velmi vzácné	Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, jako jsou toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, fixní lékový exantém (viz bod 4.4).
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	retence moči

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

POZOR!

Při déletrvajícím užívání vyšších dávek je možný rozvoj závislosti.

Upozornění:

Pacienta je třeba upozornit, aby při prvních náznacích reakce z přecitlivělosti lék vysadil a okamžitě se obrátil na lékaře.

Nejsou žádné známky toho, že by užívání fixní kombinace vedlo při dodržení odpovídajících pokynů ke kvantitativní nebo kvalitativní změně účinků obou složek známých při jejich samostatném užívání nebo k rozšíření jejich spektra.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a léčba předávkování paracetamolem a kodeinem odpovídají situaci spojení jednotlivých příznaků a léčebných možností při intoxikaci jednotlivými složkami.

Paracetamol

Starší pacienti, malé děti, pacienti s poruchami funkce jater, chronickou konzumací alkoholu nebo chronickou podvýživou i pacienti souběžně léčení induktory enzymů mají zvýšené riziko intoxikace, včetně fatálních následků.

Příznaky

Projevy intoxikace po užití nadměrně vysokých dávek paracetamolu se objevují s latencí 24 - 48 hodin. Předávkování paracetamolem může způsobit jaterní cytolyzu, která může vést k hepatocelulárnímu selhání, krvácení do zažívacího traktu, metabolické acidóze, encefalopatii, kómatu až úmrtí. Nezávisle na těchto poruchách může předávkování také vést k pankreatitidě, akutnímu renálnímu selhání a pancytopenii.

V 1. fázi (1. den) se mohou jako příznaky intoxikace paracetamolem objevit nevolnost, zvracení, anorexie, bledost, bolesti břicha, pocení, somnolence a celkový pocit nemoci; ve 2. fázi (2. den) dochází k zlepšení subjektivního stavu, objevují se však zvětšení jater, vzestup aminotransferáz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu, prodloužení tromboplastinového času (zvýšené hodnoty Quickova testu), snížené vylučování moči; v 3. fázi (od 3. dne) vysoké hodnoty aminotransferáz, ikterus, poruchy koagulace, hypoglykemie a přechod do jaterního kómatu.

Léčba

- I při nedostatku významných časných příznaků mají být pacienti ihned odesláni do nemocnice, kde jim bude poskytnuta okamžitá lékařská péče.
- Během prvních 4 hodin se doporučuje provést celkově zaměřená opatření, např. podání aktivního uhlí, odsátí a výplach žaludku.
- Je vhodné provádět opakovaná stanovení plasmatické koncentrace paracetamolu a opakované vyšetření jaterních testů. Plasmatické koncentrace paracetamolu se mají měřit 4 hodiny po požití nebo později (dřívější koncentrace jsou nespolehlivé).
- Dialýza může vést ke snížení plasmatické koncentrace paracetamolu.
- Nitrožilní podání donátorů SH-skupin, např. merkaptaminu nebo N-acetylcysteinu, pokud možno v prvních 10 hodinách po intoxikaci, může vázat cytotoxické metabolity. Přestože N-acetylcystein je nejúčinnější, je-li jeho podávání zahájeno v tomto období, určitý stupeň ochrany může poskytnout i tehdy, je-li podán až 48 hodin po požití; v tom případě se užívá déle.

Další možnosti terapie intoxikace paracetamolem se řídí rozsahem, stádiem a klinickými příznaky v souladu s běžnými opatřeními intenzivní péče.

Užívání paracetamolu může ovlivnit laboratorní stanovení kyseliny močové pomocí kyseliny fosfowolframové a krevní glukózy pomocí glukózaoxidázy-peroxidázy.

Kodein

Příznaky

Typickým příznakem předávkování kodeinu je extrémní deprese dechových funkcí. Příznaky jsou do značné míry shodné s příznaky otravy morfinem, s počátečním vzrušením, úzkostí, nespavostí následovanými v některých případech ospalostí, extrémní somnolencí až kómatem, a většinou jsou spojené s miózou, často s nauzeou, zvracením, gastrointestinálními poruchami, křečemi, bolestmi hlavy, ztrátou chuti k jídlu, retencí moči a stolice. Byla hlášena cyanóza, hypoxie, chladná a vlhká kůže, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, ztráta svalového tonu kosterního svalstva a areflexie s přechodem ke strnulosti, někdy bradykardie, tachykardie, arytmie a pokles nebo změny krevního tlaku; příležitostně cerebrální křeče, především u dětí.

Těžká intoxikace může vést k apnoe, oběhovému kolapsu, srdeční zástavě a smrti.

Léčba

Léčba má být v zásadě symptomatická: obnova přiměřené respirační výměny zajištěním průchodnosti dýchacích cest a použitím mechanické ventilace.

Při dávkách vyšších než 2 mg kodeinu/kg tělesné hmotnosti a rozvoji klinických příznaků má být až do odeznění příznaků prováděno monitorování dechových funkcí s připraveností provádět resuscitaci, při chybění příznaků nejméně po dobu 5 hodin od požití.

Zrušení účinku kodeinu při manifestní depresi dýchání je možno dosáhnout opioidním antagonistou, např. naloxonem (dávkování u dospělých: 0,4 - 2 mg i.v., v případě nutnosti opakování dávky každé 2 - 3 min). Trvání účinku kodeinu je delší než trvání účinku naloxonu. Pokud nevede podání dávky 10 mg naloxonu k žádnému účinku, je třeba zvážit, zda je diagnóza intoxikace opioidy správná.

Není-li možno použít naloxon, jsou indikována symptomatická opatření, především uvedení do stabilizované polohy na boku, umělé dýchání a léčba šoku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika v kombinaci s neopiodními analgetiky, kodein a paracetamol
ATC kód: N02AJ06

Paracetamol je analgeticky a antipyreticky účinná látka. Mechanismus účinku není jednoznačně objasněn. Bylo prokázáno, že paracetamol vede k zřetelně vyššímu útlumu centrální než periferní syntézy prostaglandinů. Dalším účinkem je útlum účinku endogenních pyrogenů na hypotalamické centrum termoregulace, tedy ve smyslu korelace a antipyretického účinku.

Kodein je centrálně působící slabé analgetikum. Kodein působí prostřednictvím μ opioidních receptorů, avšak má k nim nízkou afinitu a jeho analgetický účinek je zprostředkován přeměnou na morfin. Kodein, obzvláště v kombinaci s jinými analgetiky, jako je paracetamol, se ukázal být účinný v léčbě akutní nociceptivní bolesti.

Kombinace paracetamolu a kodeinu byla v klinických studiích porovnávána s různými analgetiky a placebem. Fixní kombinace byla ve všech případech statisticky významně účinnější než placebo. Některé studie naznačují, že analgetická účinnost kombinace je při zvýšení dávek obou složkových léků vyšší než analgetická účinnost samotných látek, za předpokladu, že není překročena rozumná mez rizika.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

U lidí dochází po perorálním podání paracetamolu k jeho rychlé (maximální koncentrace v séru jsou dosaženy za 0,5 - 1,5 hodiny) a úplné absorpci. Absolutní biologická dostupnost je mezi 65 a 89 %. To ukazuje na 20% až 40% efekt prvního průchodu. Užívání nalačno je spojeno se zvýšeným vstřebáváním, nemá však žádný vliv na biologickou dostupnost. Při současném příjmu potravy dochází ke sníženému vstřebávání paracetamolu a významnému poklesu plazmatických hladin. Vazba na bílkoviny krevní plasmy je nízká, může se však zvýšit při předávkování, zcela výjimečně však na více než 50 %. Enzymatický metabolismus probíhá převážně v játrech, především přímou konjugací s kyselinou glukuronovou a sírovou (55 %, resp. 35 %). Vzniká malé množství p-aminofenolu a N-hydroxiderivátu, které přecházejí na chinoniminy netoxické pro tkáň. Tyto se v závislosti na dávce váží na glutathion.

Metabolity se vylučují ledvinami. Méně než 5 % dávky se vyloučí v nezměněné formě. Celková clearance je přibližně 350 ml/min. Poločas eliminace z plasmy činí 1,5 - 2,5 hodiny. K úplnému vyloučení dojde během 24 hodin. Maximum účinku a průměrné trvání účinku (4 - 6 hodin) zhruba korelují s plasmatickou koncentrací. Paracetamol prochází placentou a přechází do mateřského mléka. Při podání jedné dávky 650 mg byla v mléku naměřena průměrná koncentrace 11 µg/ml. U jedinců starších 65 let dochází k významnému snížení hodnoty plasmatické clearance kreatininu.

Kodein

Perorálně podaný kodein se rychle absorbuje. Relativní biologická dostupnost po perorálním podání (ve srovnání s dávkou podanou i.m.) je na základě výrazného efektu první pasáže v játrech pouze cca 54 %. Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy po přibližně 1 hodině. Vazba na bílkoviny krevní plasmy je 25 - 30 %.

Kodein přestupuje do krevního oběhu plodu. V mateřském mléce je po užití vysokých dávek dosaženo farmakologicky významné koncentrace. Metabolismus probíhá v játrech (značná inter-individuální variabilita).

Kodein je z velké části metabolizován glukuronidací na kodein-6-glukuronid. Minoritními cestami metabolismu jsou O-demethylace na morfin a N-demethylace na norkodein a následně jsou oba dále metabolizovány O- a N-demethylací na normorfin. Morfin a norkodein jsou dále konjugovány s kyselinou glukuronovou. Poločas eliminace 3 - 5 hodin se při renální insuficienci prodlužuje na 9-18 hodin, a je prodloužený také u starších osob. Nezměněný kodein (přibližně 10 % kodeinu) a jeho metabolity se vylučují převážně močí do 48 hodin ($84,4 \pm 15,9$ %). O-demethylace kodeinu na morfin je katalyzována izoenzymem 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6), který vykazuje genetický polymorfismus a může mít vliv na účinnost a toxicitu kodeinu. Genetický polymorfismus CYP2D6 je zodpovědný za rozdíly v rychlosti metabolizace (ultra-rychlí, extensivní nebo pomalí metabolizátoři).

Zvláštní populace

Osoby s pomalým nebo ultrarychlým metabolismem souvisejícím s CYP2D6.

Vzhledem ke genetické variaci nemá asi 7 % bělošské populace enzym CYP2D6 funkční a hovoří se u nich o pomalém metabolismu. U těchto jedinců může být vzhledem k absentující tvorbě morfinu účinek nižší. Asi 5,5 % bělošské populace patří k osobám s ultrarychlým metabolismem. Tito jedinci s ultrarychlým metabolismem mají jeden až několik duplikátů svých genů kódovaných CYP2D6 a jejich aktivita CYP2D6 je tedy výrazně vyšší. Budou proto vykazovat zvýšené plasmatické koncentrace morfinu - a tím i zvýšené riziko nežádoucích reakcí souvisejících s morfinem (viz body 4.4 a 4.6). Ještě důležitější je zvážit tuto skutečnost u pacienta se sníženou ledvinovou funkcí, která může vést ke zvýšeným koncentracím aktivního metabolitu morfin-6-glukuronidu. Genetická variace CYP2D6 se může stanovit určením genotypu.

Paracetamol a kodein mají srovnatelné rychlosti vstřebávání a časy dosažení maximální plasmatické koncentrace, přibližně stejné trvání účinku, odlišné, vzájemně se doplňující mechanismy účinku, kroky jejich biologické transformace se navzájem nenarušují a nedochází k žádnému vzájemnému omezení při vylučování ledvinami. V různých zvířecích modelech byl prokázán aditivní analgetický účinek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie s paracetamolem, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

Paracetamol a kodein-fosfát jsou hojně užívané složky léčivých přípravků a jejich bezpečnostní profil je dobře znám. Výsledky předklinických sledování nepřinášejí z terapeutického hlediska žádné nové poznatky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon 30
Kyselina stearová
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 10, 20, 30, 60, 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/444/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 7. 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 15. 1. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 4. 2025