

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klipal, 600 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera:

Paracetamol (*Paracetamolum*) 600,00 mg
Kodeiny fosforan półwodny (*Codeini phosphas hemihydricus*) 50,00 mg
(co odpowiada 36,8 mg kodeiny).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Żółcień pomarańczowa, lak (E110) 2,80 mg
Sód 2,37 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnopomarańczowa, obustronnie wypukła podłużna tabletka o długości 18 mm i szerokości 7,5 mm z linią podziału po jednej stronie.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paracetamol z kodeiną jest wskazany u pacjentów w wieku powyżej 15 lat i masie ciała powyżej 50 kg w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest przeznaczony dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat o masie ciała powyżej 50 kg.

Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu. Zasadniczo produkt leczniczy należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres.

Dawkę można powtarzać 4 razy na dobę, w odstępach nie krótszych niż 6 godzin.

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

Dorośli

Dawka jednorazowa to 1 tabletka. W razie konieczności dawkę można powtarzać co 6 godzin.

Nie należy przekraczać dawki maksymalnej 4 tabletek na dobę.

15–18 lat	Zalecana dawka dobową: • 60 mg/kg mc./dobę paracetamolu; należy ją podać w 4 dawkach podzielonych, tzn. 15 mg/kg mc. co 6 godzin. • 3 mg/kg mc./dobę kodeiny; należy ją podać w 4 dawkach podzielonych, tzn. 0,5 do 1 mg/kg mc. co 6 godzin. Należy bezwzględnie przestrzegać dawkowania na podstawie masy ciała dziecka i w związku z tym stosować właściwą moc oraz postać produktu.
< 50 kg	Należy zastosować produkt leczniczy o innej postaci lub mocy.
> 50 kg	Jednorazowo 1 tabletka, w razie konieczności można powtarzać dawkę minimalnie co 6 godzin, nie stosować więcej niż 4 tabletki na dobę.
12–15 lat	Produktu leczniczego Klipal nie należy stosować u dzieci w wieku 12–15 lat (patrz punkt 4.3)
< 12 lat	Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko nieprzewidywalnej toksyczności opioidów związane ze zmiennym metabolizmem kodeiny do morfiny. (patrz punkty 4.3 i 4.4). Produktu leczniczego Klipal nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zalecane dawki maksymalne: (patrz punkt 4.4).

Uwaga: Aby uniknąć przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane jednocześnie leki, w tym wydawane bez recepty, nie zawierają paracetamolu lub kodeiny (patrz punkt 4.4).

Maksymalna całkowita dawka dobową **kodeiny** nie powinna przekraczać 240 mg (patrz punkt 4.9).

Maksymalna całkowita dawka dobową **paracetamolu** nie powinna przekraczać (patrz punkt 4.9):

- 4 g/dobę u młodzieży i dorosłych o masie ciała powyżej 50 kg.

Częstość stosowania produktu

Regularne przyjmowanie produktu pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu. Dawkę można powtarzać 4 razy na dobę, w odstępach 6 godzin pomiędzy każdym przyjęciem.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Szczególne grupy pacjentów (patrz także punkt 4.4).

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dawka początkowa powinna wynosić połowę w stosunku do zwykle zalecanej dawki dla osób dorosłych. Dawkę można następnie zwiększać w zależności od tolerancji i potrzeb.

- *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek istnieje ryzyko kumulacji kodeiny i paracetamolu.

W związku z tym należy:

- zachować odstęp pomiędzy dawkami nie krótszy niż 8 godzin,
- rozważyć zmniejszenie dawki,
- młodzież w wieku powyżej 15 lat powinna znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską.

- *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens opioidów jest w konsekwencji zmniejszony. Dawka początkowa powinna wynosić połowę zwykle zalecanej dawki dla osób dorosłych. Dawkę można następnie zwiększać w zależności od tolerancji i potrzeb.

- *Inne sytuacje*

W następujących sytuacjach maksymalna całkowita dawka dobową paracetamolu nie powinna przekraczać 60 mg/kg mc./dobę (nie może przekraczać 2 g paracetamolu/dobę):

- u dorosłych o masie ciała poniżej 50 kg,
- w łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby,
- w przewlekłej chorobie alkoholowej,
- u pacjentów długotrwale niedożywionych,

- w odwodnieniu organizmu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

- Ciężka niewydolność wątroby.

DOTYCZĄCE KODEINY

- Stosowanie kodeiny, ze względu na jej depresyjne działanie na ośrodek oddechowy, jest przeciwwskazane u pacjentów z astmą lub niewydolnością oddechową, niezależnie od stopnia niewydolności oddechowej.
- Jednoczesne stosowanie kodeiny z hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.5).
- U kobiet w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- U dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródśennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Aby uniknąć przedawkowania (patrz także punkt 4.9) należy:

- sprawdzić, czy inne przyjmowane leki, w tym leki wydawane bez recepty, nie zawierają kodeiny i (lub) paracetamolu,
- nie stosować dawek większych niż zalecane (patrz punkt 4.2).

Uzależnienie, nadużywanie i niewłaściwe stosowanie

Klipal zawiera kodeinę, która w przypadku regularnego bądź długotrwałego przyjmowania może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Produkt ten należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonym obecnie lub w wywiadzie nadużywaniem lub uzależnieniem od substancji (w tym od narkotyków lub alkoholu) bądź z chorobami psychicznymi (np. ciężka depresja). Nadużywanie lub niewłaściwe stosowanie może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon (patrz punkt 4.9).

Ból deaferentacyjny (ból neurogeny) nie odpowiada na leczenie kodeiną i paracetamolem.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu paracetamolu pacjentom z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

W leczeniu bólu, szczególnie u młodzieży, podawanie kodeiny wymaga ścisłego monitorowania przez lekarza.

Monitorowanie powinno obejmować nadzór nad nastolatkiem w następujący sposób: przed podaniem tego produktu leczniczego należy upewnić się, czy u tych pacjentów nie występuje nadmierna lub nieprawidłowa skłonność do senności.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny i leki pokrewne:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Klipal z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny i leki pokrewne może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na to ryzyko jednoczesne przepisywanie produktu leczniczego i wyżej wymienionych leków

uspokajających powinno być zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów, u których zastosowanie innych sposobów leczenia jest niemożliwe. Jeżeli lekarz podejmie decyzję o przepisaniu produktu leczniczego Klipal jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a leczenie powinno trwać jak najkrócej.

Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. Dlatego też zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o konieczności obserwowania pacjenta pod kątem wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Sportowców należy ostrzec, że chociaż produkt leczniczy Klipal zawiera kodeinę (która nie jest substancją zabronioną), kodeina może w organizmach niektórych osób ulegać szybkiemu przekształceniu do aktywnego metabolitu, który może powodować pozytywny wynik testów antydopingowych. Należy ściśle przestrzegać sposobu dawkowania podanego dla tego leku, a jego stosowanie należy zgłaszać podczas kontroli antydopingowych.

Ten produkt zawiera także:

- barwnik azowy, żółcień pomarańczową, lak (E 110), który może wywoływać reakcje alergiczne
- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Środki ostrożności

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością wątroby:

Dawka początkowa powinna wynosić połowę dawki zalecanej. Dawkę można następnie zwiększać w zależności od tolerancji i potrzeb (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek:

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin.

Związane z paracetamolem:

Paracetamol należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach (patrz punkt 4.2):

- u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg;
- w łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby,
- w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min (patrz punkt 5.2)),
- w przewlekłej chorobie alkoholowej,
- u pacjentów długotrwale niedożywionych (małe rezerwy glutationu w wątrobie),
- w odwodnieniu organizmu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z sepsą (z powodu niedoboru glutationu). Stosowanie paracetamolu może zwiększać ryzyko kwasicy metabolicznej.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

W przypadku wystąpienia ostrego wirusowego zapalenia wątroby leczenie należy przerwać.

Związane z kodeiną:

Ze względu na zawartość kodeiny w czasie przyjmowania leku nie należy spożywać alkoholu.

Stosowanie kodeiny może nasilać nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, pogarszając stan pacjenta.

Kodeina może hamować odruch kaszlowy u pacjentów odkrztuszających wydzielinę.

U chorych po usunięciu pęcherzyka żółciowego kodeina może wywoływać zespół żółciowy lub trzustkowy z ostrym bólem brzucha, któremu zwykle towarzyszą nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wskazujące na skurcz zwieracza Oddiego.

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Jeśli pacjent ma niedobór lub jest całkowicie pozbawiony tego enzymu, nie zostanie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe.

Szacunkowe dane wskazują, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak u pacjenta z szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych toksyczności opioidów nawet podczas stosowania zwykle zalecanych dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny.

Ogólnymi objawami toksyczności opioidów są: dezorientacja, senność, płytki oddech, małe źrenice, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą to być objawy związane z hamowaniem czynności układu krążenia i układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Szacunkową częstość występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Częstość występowania %
Afrykańska/Etiopska	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północno-europejska	1% do 2%

Dzieci i młodzież

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 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

DANE DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

Interakcje wymagające środków ostrożności

+ Antagoniści witaminy K

Występuje ryzyko nasilenia działania doustnych leków przeciwzakrzepowych oraz ryzyko krwawienia w przypadku przyjmowania paracetamolu w maksymalnych dawkach (4 g/dobę) przez co najmniej 4 dni. Konieczność regularnego monitorowania wskaźnika INR. Dostosowanie dawkowania doustnych leków przeciwzakrzepowych w razie konieczności podczas leczenia paracetamolem i po jego zakończeniu.

+ Flukloksacylina

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

+ Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie paracetamolu może mieć wpływ na oznaczenie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową w przypadku nieprawidłowo wysokiego stężenia.

Przyjmowanie paracetamolu może mieć wpływ na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową.

DANE DOTYCZĄCE KODEINY

Przeciwwskazania

+ *Hydroksymaślan sodu*

Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, które może zakończyć się zgonem w przypadku przedawkowania.

Niezalecane połączenia

+ Alkohol

Alkohol zwiększa działanie sedatywne opioidowych leków przeciwbólowych. Prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn mogą stanowić zagrożenie ze względu na zaburzenie czujności. Należy unikać spożywania napojów alkoholowych oraz stosowania leków zawierających alkohol.

+ Agoniści i antagoniści morfiny

(w tym buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Ograniczenie działania przeciwbólowego kodeiny ze względu na kompetycyjne blokowanie receptorów połączone z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.

+ Częściowi antagoniści morfiny

(naltrekson, nalmefen)

Ryzyko zmniejszenia działania przeciwbólowego kodeiny.

Połączenia, które należy wziąć pod uwagę:

+ Inne leki o działaniu uspokajającym: neuroleptyki, anksjolityki inne niż z grupy benzodiazepin, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, 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 stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny i leki pokrewne zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addycyjnego działania hamującego na OUN. Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani przedłużać czasu jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

+ Barbiturany, benzodiazepiny i leki pokrewne, pochodne morfiny (agoniści morfiny o działaniu przeciwbólowym, morfina i morfinopodobne leki o działaniu przeciwkaszlowym).

Zwiększone ryzyko depresji oddechowej, które może zakończyć się zgonem w przypadku przedawkowania.

Zwiększone ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia stanu świadomości mogące stwarzać zagrożenie w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

+ Leki atropinowe (w tym leki podobne do imipraminy, neuroleptyki fenotiazynowe, leki rozkurczowe, niektóre leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₁, antycholinergiczne leki przeciwparkinsonowskie, dyzopiramid).

Istotne ryzyko wystąpienia akinezji okrężnicy z ciężkimi zaparciami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Okazjonalne stosowanie tego produktu leczniczego można rozważyć na każdym etapie ciąży w razie potrzeby klinicznej; należy jednak stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i z jak najmniejszą częstością. Należy unikać stosowania przewlekłego.

Jeśli produkt leczniczy jest podawany pod koniec ciąży, należy wziąć pod uwagę jego właściwości morfinopodobne (teoretyczne ryzyko depresji oddechowej u noworodka związane ze stosowaniem wysokich dawek przed urodzeniem, ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego w przypadku długotrwałego stosowania leku pod koniec ciąży).

Dane dotyczące paracetamolu

W praktyce klinicznej badania epidemiologiczne nie wykazały wad rozwojowych lub działania toksycznego dla płodu związanego ze stosowaniem paracetamolu w zwykle stosowanych dawkach.

Dane dotyczące kodeiny

W praktyce klinicznej choć niektóre badania kliniczno-kontrolne wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad serca, większość badań epidemiologicznych wyklucza jakiekolwiek ryzyko wystąpienia wad rozwojowych.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały działanie teratogenne kodeiny.

Karmienie piersią

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3):

Paracetamol i kodeina przenikają do mleka kobiecego.

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 wyższe stężenia aktywnego metabolitu, morfiny. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować u dziecka objawy toksyczności opioidów (senność, zaburzenia ssania, przerwy w oddychaniu lub depresja oddechowa oraz obniżenie napięcia mięśniowego), które mogą prowadzić do zgonu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach mających na celu ocenę wpływu połączenia paracetamolu i kodeiny na płodność mężczyzn i kobiet.

Dane dotyczące paracetamolu:

Ze względu na mechanizm działania na cyklooksygenazę i syntezę prostaglandyn paracetamol może wpływać na płodność kobiet poprzez działanie na owulację. Działanie to jest odwracalne po przerwaniu leczenia.

Wpływ na płodność samców obserwowano w badaniach na zwierzętach. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie tych działań dla ludzi.

Dane dotyczące kodeiny:

Wpływ na płodność samców obserwowano w badaniach na zwierzętach. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie tych działań dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Klipal wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni mieć świadomość ryzyka senności związanego ze stosowaniem tego leku z powodu zawartej w nim kodeiny.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Ich częstość określa się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

• DANE DOTYCZĄCE PARACETAMOLU

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia, leukopenia i neutropenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk Quinckego, rumień, pokrzywka, wysypka skórna. Ich wystąpienie wymaga całkowitego odstawienia produktu i powiązanych produktów leczniczych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne.

• DANE DOTYCZĄCE KODEINY

W dawkach terapeutycznych działania niepożądane kodeiny są takie same jak innych opiatów, choć występują rzadziej i mają bardziej umiarkowany przebieg.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (świąd, pokrzywka, i wysypka).

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: euforia, dysforia, uzależnienie, zespół odstawienny, nadużywanie.

Długotrwałe przyjmowanie kodeiny może prowadzić do uzależnienia od leku (patrz punkt 4.4).

W razie nagłego przerwania stosowania istnieje ryzyko uzależnienia i wystąpienia objawów zespołu z odstawienia, co można obserwować u osoby leczonej (patrz także niżej „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” oraz punkt 4.6).

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: senność, zawroty głowy, sedacja.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zwężenie źrenic.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli, depresja oddechowa (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zaparcia, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zespół żółciowy lub trzustkowy z ostrym bólem brzucha, wskazujący na skurcz zwieracza Oddiego, szczególnie u pacjentów po chirurgicznym usunięciu pęcherzyka żółciowego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: Zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: Istnieje ryzyko uzależnienia i wystąpienia objawów zespołu z odstawienia po nagłym przerwaniu podawania leku. Objawy zespołu odstawiennego mogą wystąpić u noworodka urodzonego przez matkę, u której wystąpiło zatrucie kodeiną (patrz punkt 4.6).

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, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

OBJAWY PRZEDAWKOWANIA PARACETAMOLU:

Ryzyko poważnego zatrucia (przedawkowania leku lub przypadkowego zatrucia) może być znacznie zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, u małych dzieci, u pacjentów z uszkodzeniem wątroby, u osób z przewlekłą chorobą alkoholową, u pacjentów przewlekłe niedożywionych. W takich przypadkach zatrucie może zakończyć się zgonem.

Objawy

Nudności, wymioty, jadłowstręt, bledność, ból brzucha zwykle pojawiające się w ciągu pierwszych 24 godzin.

Przedawkowanie związane z przyjęciem jednorazowej dawki 10 g lub więcej paracetamolu u osób dorosłych i jednorazowej dawki 150 mg/kg masy ciała u dzieci powoduje rozpad komórek wątroby, mogący spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicy metaboliczną i encefalopatią wątrobową, która może potencjalnie doprowadzić do śpiączki i śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu obserwuje się zwiększone stężenia transaminaz wątrobowych, dehydrogenazy mleczanowej, bilirubiny oraz skrócenie czasu protrombinowego.

Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewkową, silnie manifestowana przez ból lędźwi, krwimocz i białkomocz mogą rozwinąć się nawet bez obecności ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Postępowanie w sytuacjach nagłych

- Przerwać leczenie.
- Natychmiast przetransportować pacjenta do szpitala, nawet w przypadku braku istotnych wczesnych objawów.
- Należy pobrać próbkę krwi do zbadania początkowego stężenia paracetamolu w osoczu.
- Szybko usunąć przyjęty produkt leczniczy poprzez płukanie żołądka.

- Zazwyczaj leczenie przedawkowania polega na podaniu antidotum – N-acetylocysteiny – dożylnie lub doustnie jak najszybciej to możliwe, a najlepiej przed upływem dziesięciu godzin od przedawkowania.
- Zastosować leczenie objawowe.

OBJAWY PRZEDAWKOWANIA KODEINY:

Objawy u dorosłych:

- ostra depresja ośrodkowego oddechowego (sinica, spowolnienie oddechu), senność, wysypka, wymioty, świąd, ataksja, obrzęk płuc (rzadko), drgawki, śpiączka.

Objawy u dzieci: (próg toksyczności: 2 mg/kg w pojedynczej dawce):

- spowolnienie oddechu, bezdech, zwężenie źrenic, drgawki, objawy uwalniania histaminy: obrzęk twarzy, pokrzywka, zapaść, zatrzymanie moczu.

Postępowanie w sytuacjach nagłych:

- Przerwać leczenie.
- Zastosować wspomaganie oddychania i monitorowanie parametrów życiowych.
- Podać nalokson.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi
Kod ATC: N02AJ06

Produkt leczniczy zawiera skojarzenie dwóch substancji czynnych:

- paracetamol: o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Paracetamol wykazuje ośrodkowy i obwodowy mechanizm działania.
- fosforan kodeiny pochodny: opioidowy lek przeciwbólowy.

Połączenie paracetamolu z fosforanem kodeiny wykazuje znacznie większą aktywność przeciwbólową niż każdy ze składników produktu z osobna, a jego działanie jest dłuższe.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja i kinetyka paracetamolu, kodeiny i jej soli nakładają się i nie ulegają zmianie przy połączeniu leków.

PARACETAMOL

Wchłanianie

Paracetamol ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 30–60 minutach od podania.

Dystrybucja

Paracetamol ulega szybkiej dystrybucji 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. Drugi szlak ulega szybkiemu wysyceniu w dawkach supratherapeutycznych. Szlak metaboliczny o mniejszym znaczeniu, katalizowany przez układ cytochromu P 450 prowadzi do powstawania reaktywnego związku pośredniego (N-acetylobenzoimino-chinonu), który podczas normalnych warunków stosowania jest szybko detoksyfikowany poprzez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkaptopurowym. Niemniej jednak ilość tego toksycznego metabolitu rośnie w przypadku znacznego przedawkowania.

Wydalanie

Wydalanie odbywa się głównie z moczem. 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% jest wydalone w niezmienionej postaci. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 2 godzin.

Zmienność patofizjologiczna

Niewydolność nerek: u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), eliminacja paracetamolu i jego metabolitów jest spowolniona.

Pacjenci w podeszłym wieku: zdolność procesu sprzężania nie jest zmodyfikowana.

KODEINA

Wchłanianie

Kodeina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po około 60 minutach.

Dystrybucja

Kodeina przenika przez łożysko i jest wydzielana do mleka kobiecego.

Metabolizm

Kodeina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie poprzez bezpośrednie sprzężanie z kwasem glukuronowym i O- oraz N-demetylację odpowiednio do kodeino-6-glukuronidu, morfiny i norkodeiny.

Wydalanie

Kodeina i jej metabolity są wydalone prawie w całości przez nerki, głównie w formie sprzężonej z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Dane dotyczące paracetamolu:

Po podaniu wysokich dawek paracetamolu obserwowano u zwierząt toksyczne działanie na wątrobę i nerki.

Wpływ na płodność obserwowany w badaniach na szczurach i myszach polegał na zaniku jąder, zmniejszeniu masy jąder, zredukowaniu liczby i ruchliwości plemników, zwiększeniu liczby nieprawidłowości główki plemników szczurów z wysokim wskaźnikiem mutacji oraz zredukowaniu liczby miejsc zagnieżdżania się zarodków u samic szczurów. Znaczenie kliniczne tych ustaleń nie jest znane.

Paracetamol nie wykazywał działania mutagennego w układach bakteryjnych, ale wykazał potencjalne działanie genotoksyczne w układach ssaków. Badania genotoksyczności *in vivo* wykazały ujemne i sprzeczne wyniki dodatnie w obu przypadkach.

Niejednoznaczne oznaki działania rakotwórczego zanotowano u osobników żeńskich szczurów, na podstawie zwiększonego występowania białaczki z komórek jednojądrzastych. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu na osobniki męskie i żeńskie myszy, którym podawano paracetamol w stężeniu 600, 3000 lub 6000 ppm.

Dane dotyczące kodeiny:

Niekliniczne badania genotoksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym i działania rakotwórczego nie wykazały ryzyka dla ludzi przy podawaniu dawek terapeutycznych.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczność dla płodu i zarodka po podaniu matce toksycznych dawek kodeiny.

U szczurów i królików, którym podano kodeinę podczas organogenezy, nie obserwowano działania teratogenego. W badaniu na ciężarnych myszach zaobserwowano opóźnienie kostnienia u płodu po podskórnym podaniu kodeiny w jednorazowej dawce 100 mg/kg.

U ciężarnych chomików podskórne podanie 73 do 360 mg/kg kodeiny powodowało w 6–8% przypadków wystąpienie szczeliny czaszki u potomstwa, podczas gdy przepuklinę oponowo-mózgową obserwowano u 3% płodów i u 19% potomstwa po podaniu matce doustnej dawki toksycznej.

U szczurów obserwowano wpływ na płodność polegający na zwyrodnieniu jąder i zmniejszeniu stężenia testosteronu w surowicy krwi.

Nie zaobserwowano rakotwórczego działania kodeiny na osobniki męskie i żeńskie szczurów, którym podawano kodeinę w stężeniu 400, 800 lub 1600 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania kodeiny na osobniki męskie i żeńskie myszy, którym podawano kodeinę w stężeniu 750, 1500 lub 3000 ppm przez 2 lata.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon (K30)
Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 12, 100 lub 120 tabletek w blistrach Aluminium/PVC.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 – Lavaur
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia: 26513

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.07.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2022