

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paradoren 500 mg/30 mg comprimate  
Paradoren 500 mg/60 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Paradoren 500 mg/30 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg și fosfat de codeină hemihidrat 30 mg.

Paradoren 500 mg/60 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg și fosfat de codeină hemihidrat 60 mg.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat  
Paradoren 500 mg/30 mg comprimate  
Comprimate albe, rotunde, plate, cu diametrul de 13 mm.

Paradoren 500 mg/60 mg comprimate  
Comprimate de formă oblong, de culoare albă, având inscripționată o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit mai ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru ameliorarea durerilor de intensitate moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

Codeina este indicată la pacienții cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (utilizate în monoterapie).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile și, dacă nu se obține ameliorarea durerii, pacientul/persoana care are grijă de pacient trebuie sfătuit/sfătuită să se adreseze unui medic.

Doze

*Adulți cu vârsta peste 18 ani:* unul sau două comprimate, nu mai frecvent decât la un interval de 4 ore, până la maxim 8 comprimate în decurs de 24 de ore.

Doza zilnică maximă:

- Doza zilnică maximă de paracetamol nu trebuie să depășească 4000 mg.
- Doza unică maximă este de 1000 mg (2 comprimate).

Vârșnici: se recomandă aceleași doze ca la adulți, cu toate că poate fi necesară o reducere a dozelor. Vezi secțiunea cu atenționări.

#### *Insuficiență renală*

În caz de insuficiență renală doza trebuie redusă:

Rata filtrării glomerulare	Doze
10 – 50 ml/min	Un comprimat Paradoren 500 mg/30 mg la interval de 6 ore*
< 10 ml/min	Un comprimat Paradoren 500 mg/30 mg la interval de 8 ore*

\*Pentru afecțiunea în cauză sunt disponibile comprimate de paradoren 500 mg/30 mg

#### *Insuficiență hepatică*

Paracetamolul trebuie utilizat cu precauție în caz de insuficiență hepatică.

#### *Alcoolism cronic*

Consumul cronic de alcool poate reduce pragul la care apare toxicitatea indusă de paracetamol. La acești pacienți, intervalul dintre administrarea dozelor trebuie să fie de minim 8 ore. Nu trebuie depășită doza de 2 g de paracetamol pe zi.

#### *Copii și adolescenți:*

*Adolescenți cu greutatea peste 50 kg, cu vârsta de 16 ani și peste:*

Unul sau două comprimate, nu mai frecvent decât la un interval de 6 ore, până la maxim 8 comprimate în decurs de 24 de ore.

*Copii și adolescenți cu vârsta între 12 – 15 ani:*

Un comprimat, nu mai frecvent decât la un interval de 6 ore, până la maxim 4 comprimate în decurs de 24 de ore.

*Copii cu vârsta sub 12 ani:* codeina nu trebuie utilizată la copiii cu vârsta sub 12 ani din cauza riscului de toxicitate de tip opioid, determinată de metabolizarea variabilă și impredecibilă a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Mod de administrare*

Comprimatele se înghit întregi cu o cantitate suficientă de lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- la toți copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4);
- la femei care alăptează (vezi pct. 4.6).
- la pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi prin intermediul CYP2D6.

Condiții în care morfina și opioidele sunt contraindicate, de exemplu:

- Episod acut de astm bronșic
- Deprimare respiratorie
- Alcoolism acut
- Insuficiență hepatică
- Leziuni la nivelul capului
- Tensiune intracraniană crescută
- După intervenții chirurgicale la nivelul tractului biliar
- Concomitent cu terapia cu inhibitor de monoamino-oxidază sau în decurs de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor de monoamino-oxidază.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Administrarea de doze mai mari decât cele recomandate prezintă un risc pentru leziuni hepatice severe. Tratamentul cu un antidot trebuie administrat cât de repede este posibil (vezi pct. 4.9).

Toleranța, precum și dependența fizică și psihologică pot să apară în caz de administrare cronică.

În cazul în care analgezicele sunt utilizate pe perioade de lungă durată (> 3 luni), cu administrare o zi da o zi nu sau mai frecvent, poate să apară cefalee sau cefaleea se poate agrava. Cefaleea indusă de abuzul de analgezice nu trebuie tratată prin creșterea dozelor. În astfel de cazuri, utilizarea analgezicelor trebuie întreruptă, conform recomandărilor medicului.

Întreruperea bruscă a utilizării incorecte de doze mari de analgezice, pe perioade de lungă durată, poate induce cefalee, fatigabilitate, dureri musculare, tulburări nervoase și simptome neurovegetative. Aceste simptome induse de întreruperea utilizării se remit în decurs de câteva zile. În acest timp, administrarea ulterioară de analgezice trebuie evitată și nu trebuie reintrodusă fără recomandare medicală.

Combinăția paracetamol/codeină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu:

- dependență de opioide
- hipotiroidism
- hipertrofie de prostată
- insuficiență adrenocorticală
- anemie hemolitică severă de etiologie hepatică

Combinăția paracetamol/codeină trebuie utilizată cu maximă precauție și la doze reduse la pacienții cu:

- disfuncție renală severă
- disfuncție hepatică sau alcoolism
- malnutriție sau deshidratare.

#### Metabolizare prin intermediul CYP2D6

Codeina este metabolizată la morfină, metabolitul său activ, de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, nu se va obține un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. Totuși, dacă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse induse de toxicitatea la opioide, chiar și pentru dozele prescrise uzual. Acești pacienți metabolizează rapid codeina la morfină, ceea ce determină concentrații plasmatice de morfină mai mari decât cele preconizate.

Simptomele generale ale toxicității la opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale scăderii funcției circulatorii și funcției respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Afro-etio piană	29%
Afro-americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2 până la 2%
Caucaziană	3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1%-2%

#### Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat rapo rtări în literatură despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3). Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvate vârstei; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.

#### Copii cu funcție respiratorie compromisă

Utilizarea codeinei nu este recomandată la copiii care pot avea funcția respiratorie compromisă, ca în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor tractului

respirator superior sau pulmonare, politraumatismelor sau procedurilor chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității la morfină.

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării medicamentului la orice pacient a cărui afecțiune poate fi exacerbată de opioide, în mod particular la vârstnici, care pot fi sensibili la efectele centrale și gastro-intestinale ale opioidelor, la pacienții care utilizează concomitent medicamente cu efect deprimant asupra SNC, la cei cu hipertrofie de prostată și la cei cu tulburări inflamatorii sau obstructive la nivelul intestinelor. Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care se constată administrarea de lungă durată.

Deoarece Paradoren conține codeină și paracetamol, în timpul tratamentului nu se recomandă ingestia băuturilor alcoolice.

Pacienții trebuie avertizați să nu depășească dozele recomandate și să nu utilizeze concomitent alte medicamente care conțin paracetamol.

Raportul risc-beneficiu al utilizării continue trebuie evaluat periodic de către medicul curant.

#### *Atenționare pentru sportivi*

Medicamentul conține o substanță activă (fosfat de codeină) care poate determina o reacție pozitivă la testele de control antidoping.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Paradoren cu chinidină.

Poate necesita ajustări ale dozelor administrarea concomitentă a Paradoren cu următoarele: neuroleptice, antidepressive, warfarină, medicamente cu efect inductor asupra enzimelor hepatice cum sunt anumite antiepileptice (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină), rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoclopramid, colestiramină și cloramfenicol.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu alcool.

#### Codeină

##### *Interacțiuni farmacocinetice:*

Codeina își exercită efectul, probabil, prin procesul de O-dimetilare la morfină prin intermediul enzimei CYP2D6. Această bioactivare este inhibată de anumite medicamente, de exemplu chinidină, terbinafină, unele antidepressive și neuroleptice, etc. și, ca urmare, aceste medicamente contracarează efectul codeinei. Această interacțiune a fost documentată în studiile efectuate la voluntari sănătoși și/sau în studiile pilot efectuate la pacienți.

Au fost efectuate studii de interacțiune directă cu chinidina, care este un inhibitor foarte puternic al CYP2D6 și, ca urmare, administrarea concomitentă trebuie evitată.

De asemenea, neurolepticele și antidepressivele au efect inhibitor asupra CYP2D6, fapt care duce la necesitatea ajustării dozelor în cazul utilizării concomitente.

Substanțele cu efect inductor asupra enzimelor hepatice, cum sunt rifampicina, barbituricele, unele antiepileptice, sunătoarea (*Hypericum perforatum*), etc. pot induce reducerea concentrațiilor plasmatică ale morfinei (vezi și interacțiunile cu paracetamol de mai jos).

#### Paracetamol

##### *Interacțiuni farmacodinamice:*

Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarinice poate fi amplificat de utilizarea regulată de paracetamol, cu creșterea riscului de sângerare. Efectul poate să apară și la doze zilnice de 2000 mg, după 3 zile de administrare. Administrarea ocazională nu are efect semnificativ asupra tendinței de sângerare. Monitorizarea valorilor INR trebuie intensificată în timpul utilizării concomitente și după întreruperea acesteia.

##### *Interacțiuni farmacocinetice:*

Utilizarea concomitentă cu substanțe cu efect inductor asupra enzimelor hepatice, cum sunt carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) poate

amplifica hepatotoxicitatea indusă de paracetamol, din cauza formării în exces și mai rapid de metaboliți toxici. Ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul utilizării concomitente cu substanțe cu efect inductor asupra enzimelor hepatice.

Probenecidul reduce clearance-ul paracetamolului la aproape jumătate prin inhibarea conjugării acestuia cu acidul glucuronic. Acest lucru denotă necesitatea reducerii la jumătate a dozelor de paracetamol în cazul utilizării concomitente cu probenecid.

Administrarea concomitentă cu medicamente care accelerează evacuarea gastrică, cum sunt metoclopramid sau domperidonă, accentuează absorbția și debutul efectului paracetamolului.

Absorbția paracetamolului este redusă de colestiramină. Pentru a obține efectul analgezic maxim, colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră de la utilizarea de paracetamol.

Paracetamolul poate influența farmacocinetica cloramfenicolului. Ca urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de cloramfenicol în cazul tratamentului concomitent cu cloramfenicol sub formă injectabilă.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcină*

Paradoren trebuie utilizat cu precauție în timpul sarcinii, deoarece metaboliții codeinei traversează placenta. La nou-născuți s-a raportat deprimare respiratorie în legătură cu utilizarea de codeină în timpul travaliului. Numeroase date provenite de la gravide nu au indicat apariția malformațiilor sau a toxicității fetoneonatale. Paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic, totuși trebuie administrat la cele mai mici doze eficiente, pe perioade cât mai scurte de timp și la cea mai redusă frecvență posibilă.

La copiii mamelor care au utilizat combinația paracetamol/codeină în mod regulat în timpul sarcinii s-au raportat simptome de abinență.

##### *Alăptare*

Acest medicament este contraindicat în timpul alăptării din cauza prezenței codeinei (vezi pct. 4.3).

Paracetamolul este excretat în lapte, dar la concentrații fără semnificație clinică.

Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

La dozele terapeutice obișnuite, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în laptele matern în doze foarte mici și este puțin probabil să provoace efecte negative la sugarul alăptat la sân. Cu toate acestea, dacă pacienta este un metabolizator ultra-rapid CYP2D6, concentrații mai mari ale metabolitului activ, morfina, pot fi prezente în laptele matern și, în cazuri foarte rare, pot determina simptome de toxicitate la opioide la sugar, care pot fi letale.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule și să folosească utilaje dacă prezintă amețeli sau sedare.

#### **4.8 Reacții adverse**

Codeina poate determina efectele tipice ale opioidelor incluzând constipație, greață, vărsături, amețeli, stare confuzională, confuzie, somnolență și retenție urinară. Frecvența și severitatea acestora sunt determinate de dozele utilizate, durata tratamentului și sensibilitatea individuală. Pot să apară toleranță și dependență, mai ales în cazul utilizării de lungă durată de doze mari de codeină.

- Utilizarea regulată de lungă durată a codeinei este cunoscută că duce la dependență și toleranță. În cazul în care tratamentul este oprit pot să apară simptome de neliniște și iritabilitate.
- Utilizarea regulată de lungă durată a analgezicelor pentru terapia cefaleei poate duce la agravarea acesteia.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente	( $\geq 1/10$ )
Frecvente	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )
Mai puțin frecvente	( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Foarte rare	( $< 1/10000$ ),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Rare:	trombocitopenie, anemie hemolitică, agranulocitoză, leucopenie.
Foarte rare:	pancitopenie.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare:	reații alergice.
-------	------------------

#### *Tulburări psihice*

Rare:	tulburări ale somnului.
-------	-------------------------

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente:	somnolență, cefalee.
Mai puțin frecvente:	amețeli.

#### *Tulburări vasculare*

Frecvente:	transpirații reci.
------------	--------------------

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare:	dispnee.
-------	----------

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente:	greață, constipație, vărsături.
Mai puțin frecvente:	xerostomie.

#### *Tulburări hepatobiliare*

Rare:	hepatotoxicitate, leziuni hepatice care pot duce la insuficiență hepatică.
Foarte rare:	pancreatită acută.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului cutanat*

Rare:	erupție cutanată tranzitorie, urticarie, eritem.
-------	--

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Foarte rare:	leziuni renale (pot să apară în caz de terapie lungă durată).
--------------	---

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente:	fatigabilitate.
------------	-----------------

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### Codeină

Efectele supradozajului cu codeină pot fi potențate de ingestia simultană de alcool și substanțe psihotrope.

#### *Simptome*

Poate să apară deprimare a sistemului nervos central, incluzând deprimare respiratorie, dar acestea sunt puțin probabil severe, cu excepția cazului în care au fost ingerate simultan alte substanțe sedative, inclusiv alcool, sau dacă supradozajul a fost marcat. Poate să apară mioză; greața și vărsăturile sunt frecvente. Hipotensiunea arterială și tahicardia sunt posibile, dar apar foarte rar.

#### *Abordare terapeutică*

Abordarea terapeutică trebuie să includă măsurile generale și de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv asigurarea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor vitale, până când acestea se stabilizează. Se va lua în considerare administrarea de cărbune activat la adult, dacă s-a prezentat în decurs de o oră de la ingestia unei doze mai mari de 350 mg sau în cazul copiilor care au ingerat doze mai mari de 5 mg/kg.

Se administrează naloxonă dacă sunt prezente comă sau deprimare respiratorie. Naloxona este un antagonist competitiv și are un timp de înjumătățire plasmatică redus, astfel încât sunt necesare doze mari și repetate la pacienții cu intoxicații grave. Este necesară monitorizare cel puțin 4 ore după ingestie, sau 8 ore dacă au fost luate medicamente cu eliberare prelungită.

#### Paracetamol

Este necesar consult medical imediat în caz de supradozaj, din cauza riscului de leziuni hepatice ireversibile.

#### *Simptome*

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Leziunile hepatice pot să apară în decurs de 12 până la 48 ore după ingestie și pot deveni manifeste prin creșterea timpului de protrombină, care este un indicator relevant al deteriorării funcției hepatice. Pot să apară tulburări ale metabolizării glucozei și acidoză metabolică. În caz de intoxicație severă, insuficiența hepatică poate progresa la encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral, comă și deces.

Insuficiența renală acută, cu necroză tubulară acută, sugerată marcat de durerea la nivelul lombelor, hematurie și proteinurie, poate să apară chiar în lipsa leziunilor hepatice. Au fost reportate aritmii cardiace și pancreatite.

Leziunile hepatice pot să apară la adulții care au ingerat doze de paracetamol de 10 g sau mai mari. Utilizarea acută sau cronică de doze de paracetamol mai mari decât cele recomandate poate duce la leziuni hepatice, în special la pacienții cu factori de risc.

#### Factori de risc

- a) Tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbiturice, fenitoină, primidonă, rifampicină, preparate care conțin sunătoare sau alte medicamente cu efect inductor asupra enzimelor hepatice.  
Sau
- b) Consum regulat de alcool în cantități mai mari decât cele recomandate.  
Sau
- c) În caz de suspiciune de deficit de glutatone, de exemplu tulburări de nutriție, fibroză chistică, infecție cu HIV, inaniție, cașexie.

Se consideră că excesul de metaboliți toxici (de regulă detoxificați în mod adecvat de către glutatone în cazul utilizării de doze recomandate de paracetamol) se leagă în mod ireversibil de țesutul hepatic.

#### Abordare terapeutică

Tratamentul imediat este esențial în abordarea terapeutică a supradozajului cu paracetamol. Cu toate că nu există simptome cu debut precoce, pacienții trebuie să meargă la spital pentru consult medical de urgență. Simptomele pot fi limitate la greață și vărsături și pot să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul de leziuni de organe.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie luat în considerare dacă pacientul se prezintă la spital în decurs de 1 oră de la supradozaj. Concentrațiile plasmatice de paracetamol trebuie măsurate la 4 ore sau mai târziu după ingestie (mai devreme valorile concentrațiilor plasmatice nu pot fi detectate).

Se efectuează lavaj gastric la orice pacient care se prezintă la spital în decurs de 4 ore după ce a ingerat aproximativ 7,5g sau mai mult de paracetamol. Concentrațiile plasmatice de paracetamol trebuie măsurate la 4 ore sau mai târziu după ingestie (mai devreme valorile concentrațiilor plasmatice nu pot fi detectate).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat în decurs de până la 24 ore după ingestia de paracetamol, cu toate că efectul protector maxim este obținut în cazul administrării în decurs de până la 8 ore post ingestie.

Dacă este necesar, pacientului i se va administra intravenos N-acetilcisteină, conform cu schema terapeutică stabilită. Dacă vărsăturile nu reprezintă o problemă, administrarea orală de metionină poate fi o variantă utilizabilă în zonele situate departe de spital. Trebuie să fie disponibile măsurile generale de susținere a funcțiilor vitale.

Abordarea terapeutică a pacienților care prezintă disfuncție hepatică gravă după 24 ore de la ingestie trebuie stabilită împreună cu unități medicale specializate în terapie intensivă și patologie hepatică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: codeină, combinații exclusiv psiholeptice, codul ATC: N02AA59.

Paracetamolul este un medicament cu efecte atât analgezice cât și antipiretice. Nu are niciun efect antiinflamator. Mecanismul acțiunii analgezice nu este cunoscut pe deplin. Principala acțiune a paracetamolului este inhibarea ciclo-oxigenazei, o enzimă foarte importantă pentru sinteza prostaglandinelor. Ciclo-oxigenaza de la nivelul sistemului nervos central este mai sensibilă la efectul paracetamolului, comparativ cu ciclo-oxigenaza prezentă periferic, acest lucru explicând de ce paracetamolul are eficacitate antipiretică și analgezică. Paracetamolul își exercită efectul antipiretic, probabil, prin acțiunea centrală la nivelul centrilor hipotalamici ai termoreglării.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi  $\mu$ , cu toate că are afinitate scăzută pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asociere cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută.

Codeina fosfat este utilizată în tratamentul tusei și al efectelor de deprimare a SNC. Codeina poate potența efectele altor analgezice.

Codeina este mult mai puțin potentă comparativ cu morfina și nu este adecvată în terapia durerilor severe, chiar în cazul utilizării celor mai mari doze tolerabile. Nu are o capacitate considerabilă de deprimare respiratorie, dar are efecte antitusive. Codeina diferă de morfină prin faptul că utilizarea conform recomandărilor nu este asociată frecvent cu dependență gravă iar administrarea de doze mari produce mai degrabă excitabilitate decât deprimare. Codeina are o afinitate scăzută pentru receptorii opioizi. Efectul analgezic al codeinei poate fi determinat de metabolizarea la morfină.

### **5.2 Proprietăți farmacinetice**

#### **Paracetamol**

##### Absorbție

După administrarea orală, paracetamolul este rapid și aproape complet absorbit. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 30 minute până la 2 ore.

##### Distribuție

Paracetamolul este distribuit rapid în toate țesuturile. Concentrațiile sunt comparabile în sânge, salivă și plasmă. Volumul de distribuție al paracetamolului este de aproximativ 1 l/kg. La dozele terapeutice legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă.



### Metabolizare

La adulți, paracetamolul este metabolizat hepatic prin două căi metabolice principale: conjugarea cu acidul glucuronic (~60 %) și conjugarea cu acidul sulfuric (~35 %). Căile de conjugare cu acidul sulfuric este rapid saturată la doze mai mari decât cele terapeutice. O cale minoră, catalizată de enzimele citocromului P450, duce la formarea unui metabolit intermediar (N-acetil-p-benzochinon-imină) care în condiții de utilizare uzuală este detoxificat rapid de glutation și eliminat în urină, după conjugarea cu cisteină (~3 %) și acid mercaptopuric. La nou născuți și copii cu vârsta < 12 ani, conjugarea cu acidul sulfuric este calea principală de eliminare, iar glucuronoconjugarea este mai redusă comparativ cu adulții. Eliminarea totală la copii este comparabilă cu cea de la adulți, din cauza amplificării conjugării cu acidul sulfuric.

### Eliminare

Eliminarea paracetamolului se face în principal în urină. 90% din doza administrată este eliminată renal în decurs de 24 ore, predominant ca glucuronoconjugat (60 până la 80 %) și sulfonoconjugat (20 până la 30%).

Mai puțin de 5% din doză este eliminată sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. În caz de insuficiență renală sau hepatică, după supradozaj și la nou născuți, timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului este prelungit. Efectul maxim este corelat cu concentrațiile plasmatice. În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min) eliminarea paracetamolului și a metaboliților săi este prelungită. La pacienții vârstnici, capacitatea de conjugare nu este modificată.

## **Codeină fosfat**

### Absorbție

Codeina fosfat este rapid și aproape complet absorbită din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt observate după aproximativ 2 ore.

### Distribuție

Concentrația plasmatică după administrarea unei doze unice de codeină fosfat de 30 mg este de aproximativ 0,25 μmol/l.

### Metabolizare

Codeina fosfat este metabolizată în ficat. Aproximativ 10 % din doza administrată este transformată la morfină, care se presupune că este responsabilă de efectele induse.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore. Codeina fosfat este eliminată în principal pe cale renală sub formă de metaboliți inactivi. Două treimi din aceștia se excretă în 6 ore. Efectul se menține timp de 4 – 6 ore.

### Liniaritate/non-liniaritate

Codeina fosfat are o cinetică log-liniară în faza de eliminare.

Mai puțin de 10% din populație nu poate transforma codeina la morfină, lucru care explică de ce anumite persoane nu beneficiază de efectul terapeutic al codeinei conținute în comprimat.

Pacienții vârstnici pot metaboliza codeina într-un ritm mult mai lent, comparativ cu pacienții mai tineri. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există date disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

**Paradoren 500 mg/30 mg comprimate**

Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu  
Stearat de magneziu

**Paradoren 500 mg/60 mg comprimate**

Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal  
Stearat de magneziu

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere a câte 10 comprimate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ARENA GROUP S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31,  
Sector 2, Bucureșticod 024022  
România

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Paradoren 500 mg/30 mg comprimate  
11156/2018/01

Paradoren 500 mg/60 mg comprimate  
11157/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2018