

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ULTRACOD 500 mg/30 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dureri de intensitate moderată până la severă.

Adolecenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani

Ultracod este indicat, din cauza conținutului în codeină, la pacienți 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 (în monoterapie).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Adulții trebuie să utilizeze 1-2 comprimate de Ultracod odată, până la de 4 ori pe zi, la intervale de minimum 6 ore. Doza depinde de greutatea corporală, o doză unică de 2 comprimate poate fi utilizată doar pentru pacienții cu o greutate de 60 kg sau peste.

Nu trebuie să se depășească doza zilnică maximă de 8 comprimate (4 g de paracetamol plus 240 mg de fosfat de codeină).

Vârstnici

Sunt recomandate aceleași doze ca pentru adulți; cu toate acestea poate fi necesară o reducere a dozei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Adolecenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani

Adolecenții cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani trebuie să utilizeze 1-2 comprimate de Ultracod odată, de maximum 4 ori pe zi, la intervale de minim 6 ore. Doza depinde de greutatea corporală (10-15 mg/kg greutate corporală pentru paracetamol și 0,5-1 mg/kg greutate corporală pentru codeină), doza unică de 2 comprimate poate fi utilizată doar pentru pacienții cu o greutate de de 60 kg sau peste.

Doza maximă zilnică de 8 comprimate (4 g paracetamol plus 240 mg fosfat de codeină) nu trebuie depășită.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Codeina nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică sau renală

În caz de tulburări ale funcției hepatice sau ale funcției renale, doza trebuie redusă sau intervalul dintre administrarea dozelor individuale trebuie prelungit.

În caz de insuficiență renală trebuie administrat cel mult 1 comprimat la interval de cel puțin 6-8 ore față de doza anterioară.

Durata tratamentului la toți pacienții trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține o ameliorare eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuite să se adreseze unui medic.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a le mușca, și trebuie luate cu o cantitate suficientă de lichid.

Utilizarea după mese poate duce la întârzierea debutului acțiunii.

4.3 Contraindicații

Acest medicament nu trebuie utilizat:

- în caz de hipersensibilitate la paracetamol, codeină (sau alți opioizi) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- în caz de insuficiență hepatică acută, în caz de insuficiență hepatică severă;
- în deprimarea sau insuficiența respiratorie, în criza de astm bronșic;
- în caz de leziuni cerebrale, în caz de hipertensiune intracraniană;
- în cazul intervențiilor chirurgicale la nivelul tractului biliar;
- în ileus paralytic;
- concomitent cu inhibitorii MAO sau în interval de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO (vezi pct 4.5);
- 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 CYP2D6;
- în caz de naștere iminentă sau în caz de risc de naștere prematură.

Pacienții comatoși nu trebuie tratați cu analgezice opioide.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Această combinație nu trebuie utilizată în caz de:

- boală hepatică acută;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min);
- alcoolism (inclusiv întreruperea recentă a consumului de alcool) și abuz de narcotice și substanțe psihotrope;
- dependență de opiacee;
- tulburări ale conștiinței;
- concomitent cu alte medicamente care afectează funcția ficatului.

Ultracod trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu în caz de:

- funcție respiratorie compromisă (cauzată de emfizem, cifoscolioză, obezitate severă) și boală obstructivă cronică a căilor aeriene.

Dozele trebuie reduse sau intervalele dintre administrarea dozelor trebuie prelungite în cazurile de mai jos:

- tulburări ale funcției hepatice (de exemplu boli hepatice cronice, consum de alcool etilic pe termen lung). La pacienții cu sindrom Gilbert, în anumite situații, poate apărea scăderea metabolizării paracetamolului. În astfel de cazuri, doza trebuie redusă.
- tulburări ale funcției renale și la pacienți care efectuează ședințe de dializă.

Administrarea medicamentului se va face cu precauție în cazul pacienților:

- insuficiență hepatocelulară ușoară până la moderată sau sindrom Gilbert
- cu anemie hemolitică;
- cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
- cu hipovolemie;
- cu aritmii cardiace sau afectarea funcției cardiace;
- cu miastenia gravis;
- cu abdomen acut;
- litiază biliară și constipație cronică;
- a căror stare poate fi agravată de opioide, în special la vârstnici, care pot fi sensibili la efectele gastro-intestinale și centrale ale medicamentului;
- care urmează tratament cu medicamente care deprimă SNC;
- cu hipertrofie de prostată sau hiperplazie benignă de prostată;
- cu afecțiuni inflamatorii sau obstructive ale intestinului (cum este colita ulcerativă cronică);
- rezerve scăzute de glutatation;
- stenoză uretrală;
- insuficiență cortico-suprarenaliană (Boala Addison);
- hipotiroidie;
- scleroză multiplă.

Pe baza experienței după punerea pe piață cu utilizarea de paracetamol, a devenit cunoscut faptul că hepatotoxicitatea poate apărea chiar și la doze terapeutice; la administrarea unei doze de 4 g pe zi (doza terapeutică maximă de paracetamol) sau după un tratament de scurtă durată și la pacienți fără disfuncții hepatice preexistente. Riscul afectării funcțiilor ficatului crește în cazul consumului concomitent de alcool etilic, administrării concomitente a medicamentelor inductoare ale enzimelor hepatice sau a altor substanțe toxice pentru ficat (vezi pct. 4.5).

Consumul de alcool etilic de lungă durată determină creșterea semnificativă a riscului de hepatotoxicitate a paracetamolului, cel mai mare risc înregistrându-se la alcoolicii cronici care sunt abștinenți pentru o perioadă scurtă de timp (12 ore). În timpul tratamentului cu Ultracod este interzis consumul de alcool etilic.

Se recomandă monitorizarea regulată a funcțiilor hepatice la pacienți cu funcție hepatică alterată și la pacienți la care se administrează tratament de lungă durată (peste 10 zile) cu doze mari de paracetamol. Monitorizarea după utilizare prelungită trebuie să includă hemograma și funcția renală.

Pacienții trebuie avertizați să nu utilizeze concomitent alte medicamente care conțin paracetamol și codeină.

Se recomandă precauție la pacienții cu sensibilitate preexistentă la acid acetilsalicilic și/sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

La utilizarea de paracetamol, au fost raportate reacții cutanate care pun în pericol viața: sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie avertizați asupra semnelor și simptomelor și monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar simptome sau semne de SSJ și NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de

vezicule sau leziuni ale mucoaselor), pacienții trebuie să oprească imediat tratamentul și să solicite asistență medicală.

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofie testiculară și inhibare a spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu Ultracod la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

Utilizarea excesivă a analgezicelor pentru ameliorarea cefaleei sau migrenelor, în special la doze mari, poate induce cefalee care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor de medicament. În astfel de cazuri analgezicul nu trebuie luat în continuare fără recomandarea medicului.

Pe durata tratamentului cu anticoagulante orale administrat concomitent cu paracetamol în doze mari pe termen lung, în special în combinație cu codeină sau dextropropoxifen, este necesară monitorizarea timpului de protrombină (vezi pct. 4.5).

Metabolizarea 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. Dacă însă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității 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 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-etioopiană	29
Afro-americană	3,4 - 6,5
Asiatică	1,2 - 2
Caucaziană	3,6 - 6,5
Greacă	6,0
Ungară	1,9
Nord-europeană	1 - 2

Riscuri rezultate din utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite cu acestea

Utilizarea concomitentă a Ultracod împreună cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite cu acestea poate să ducă la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții la care nu sunt posibile alte tratamente alternative. Dacă se decide prescrierea Ultracod concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizate cele mai mici doze eficiente și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă cu putință.

Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora să fie atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Riscuri rezultate din utilizarea concomitentă a opioidelor cu alcool etilic

Utilizarea concomitentă a opioidelor, inclusiv codeina, cu alcool etilic poate să ducă la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Utilizarea concomitentă cu alcoolul etilic nu este recomandată (vezi pct 4.5).

Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat rapoartări în literatură publicată 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 adecvat; 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 funcția 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.

Codeina, administrată în doze mari pe o perioadă lungă de timp, poate da dependență.

Codeina are un potențial primar pentru dependență. La utilizarea prelungită de doze mari pot să apară toleranța, dependența psihică și fizică cu simptome de întrerupere după întreruperea bruscă a medicamentului. Există toleranță încrucișată cu alte opioide. Sunt de așteptat recăderi rapide la pacienți cu dependență de opioace pre-existentă (inclusiv cazurile în remisiune).

Administrarea trebuie întreruptă treptat după tratament prelungit.

Au fost raportate cazuri de abuz de medicament cu codeină, inclusiv cazuri la copii și adolescenți.

Antecedentele de abuz de alcool etilic și/sau droguri și/sau tulburări psihice au fost raportate la unii dintre cei care au abuzat.

Se recomandă precauție în special pentru utilizarea la copii, adolescenți, adulți tineri și la pacienții cu antecedente de abuz de alcool și/sau droguri.

La întreruperea bruscă a tratamentului după utilizarea de lungă durată a unor doze mari de analgezice, care nu respectă recomandările, poate apărea cefalee, precum și fatigabilitate, dureri musculare, nervozitate și semne vegetative. Aceste semne dispar după câteva zile de la întrerupere. Până atunci, analgezicele nu mai trebuie utilizate și medicamentul nu mai trebuie readministrat, fără recomandarea unui medic.

Pacienții cărora li s-a efectuat o colecistectomie trebuie tratați cu precauție. Conracțiunile sfincterului Oddi pot determina simptome asemănătoare cu cele ale infarctului miocardic sau intensificarea simptomelor la pacienții cu pancreatită.

A se utiliza cu precauție la pacienții cu tulburări convulsive.

Vârstnici

Vârstnicii pot avea o sensibilitate mai mare la efectele acestui medicament, în special deprimarea respiratorie, aceștia sunt de asemenea predispuși la hipertrofie, obstrucție de prostată și afectarea funcției renale legată de vârstă și au o probabilitate mai mare de apariție a reacțiilor adverse din cauza retenției de urină indusă de opioide.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

La pacienții tratați cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau cu medicamente care induc enzimele microzomale hepatice, cum sunt hipnotice și medicamente antiepileptice (cum sunt glutetimidă, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, topiramet), barbiturice, IMAO, antidepressiv triciclice, sunătoare (*Hypericum perforatum*) și rifampicină, poate crește riscul de toxicitate a paracetamolului, ceea ce poate determina tulburări hepatice. Același lucru este valabil și pentru abuzul de alcool etilic. Inducerea metabolizării determină creșterea producției metabolitului oxidativ

hepatotoxic al paracetamolului. Hepatotoxicitatea va apărea în cazul în care cantitatea acestui metabolit depășește capacitatea normală de legare a glutatationului.

Administrarea concomitentă a paracetamolului cu flucloxacilină poate duce la acidoză metabolică, în special la pacienții care prezintă factori de risc pentru depleția de glutatation, cum sunt sepsisul, malnutriția sau consumul cronic de alcool etilic.

Rata de absorbție a paracetamolului poate fi crescută de metoclopramidă sau de domperidonă și poate fi scăzută de colestiramină.

Rășinile chelatoare (cum este colestiramina) pot scădea absorbția intestinală a paracetamolului și au potențialul de a-i scădea eficacitatea dacă sunt administrate simultan. În general, dacă este posibil, trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore între administrarea rășinii și administrarea paracetamolului.

Când se administrează concomitent cu cloramfenicol, poate apărea o încetinire evidentă a eliminării cloramfenicolului, asociată cu creșterea toxicității.

Paracetamolul poate să crească riscul de sângerare la pacienții care utilizează warfarină sau alți antagoniști ai vitaminei K. Pacienții care utilizează paracetamol și antagoniști ai vitaminei K trebuie monitorizați pentru menținerea unei coagulări corespunzătoare și apariția complicațiilor hemoragice.

În cazul utilizării concomitente a paracetamolului și zidovudinei a fost raportată o accentuare a tendinței de apariție a neutropeniei și hepatotoxicității. Prin urmare, acest medicament trebuie utilizat concomitent cu zidovudina numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

În cazul administrării concomitente de paracetamol cu lamotrigină, s-a raportat reducerea eficacității lamotriginei, din cauza creșterii clearance-ului hepatic al acesteia.

Administrarea concomitentă pe termen lung de paracetamol și AINS (în principal acid acetilsalicilic) în doze mari crește riscul de nefropatie analgezică și de alte reacții adverse renale.

În cazul utilizării concomitente de medicamente care conduc la încetinirea evacuării gastrice, de exemplu propantelină, absorbția poate fi încetinită și debutul efectului paracetamolului poate fi întârziat.

Contraceptivele orale pot crește viteza clearance-ului paracetamolului.

Codeină

Administrarea concomitentă de inhibitori de monoamin-oxidază (MAO) (de exemplu tranilcipromina) poate potența efectele asupra sistemului nervos central și alte reacții adverse cu gravitate ce nu poate fi prevăzută (de exemplu risc de criză hipertensivă). Ultracod este contraindicat la pacienți care primesc în același timp sau în interval de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO(vezi pct. 4.3).

În cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care determină deprimarea activității sistemului nervos central (de exemplu sedative sau hipnotice, de asemenea parțial și alte analgezice, medicamente antihistaminice, neuroleptice, antidepresive cum sunt antidepresivele triciclice, de exemplu imipramina, amitriptilina, medicamente împotriva anxietății, antihipertensive sau antitusive) a fost raportată potențarea efectului sedativ sau deprimarea funcției respiratorii.

Medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite

Utilizarea concomitentă de opioide cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele și medicamentele înrudite crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, coma, și deces din cauza efectelor aditive ale de deprimare a SNC. Dozele și durata administrării concomitente trebuie limitată (vezi pct. 4.4).

Alcoolul etilic și opioidele

Utilizarea concomitentă a alcoolului etilic și opioidelor crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectelor aditive de deprimare a SNC. Nu este recomandată utilizarea împreună cu alcool etilic (vezi pct 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de codeină cu expectorante, deoarece codeina poate inhiba actul reflex al tusei.

Medicamente antidiareice antiperistaltice

Administrarea concomitentă cu medicamente antidiareice antiperistaltice poate să crească riscul de constipație severă și deprimare a SNC.

Agoniști-antagoniști morfinici

Administrarea concomitentă a codeinei cu un agonist parțial (de exemplu buprenorfina) sau antagonist (de exemplu naltrexona) poate precipita sau întârzia efectele codeinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării combinației paracetamol/codeină în timpul sarcinii nu a fost demonstrată la om. În ceea ce privește acest lucru, nu sunt disponibile date experimentale din studiile la animale.

Paracetamolul și codeina trec bariera placentară.

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate echivoce. Dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă se va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp și se va administra cât mai rar posibil. Studiile efectuate la perechi mamă-sugar nu au evidențiat nicio legătură potențială între utilizarea de paracetamol în primele 3-4 luni de sarcină și apariția de anomalii de dezvoltare.

Cu toate acestea, în cazul utilizării la om, a fost dovedită o legătură între malformațiile de tract respirator și utilizarea de codeină în primele 3 luni de sarcină.

Codeina poate produce deprimare respiratorie și sindrom de întrerupere la nou-născuții mamelor care au utilizat codeină în timpul trimestrului trei de sarcină.

Ca măsură de precauție, utilizarea Ultracod trebuie evitată în timpul trimestrului trei de sarcină și în timpul travaliului.

Ultracod trebuie utilizat în timpul sarcinii numai sub supraveghere medicală dacă potențialele beneficii justifică riscul potențial pentru făt.

Dacă se administrează în timpul sarcinii, trebuie luate în considerare efectele morfinomimetice ale codeinei.

Alăptarea

Ultracod este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Paracetamolul poate fi utilizat în monoterapie în timpul alăptării, în dozele recomandate uzual. La sugarii alăptați ajung prin intermediul laptelui doar doze foarte mici. Până în prezent, a fost raportat un singur caz de reacție adversă la sugarii alăptați – apariția unei erupții cutanate tranzitorii.

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, codeina este parțial metabolizată de citocromul P450 2D6 (CYP2D6), și 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 atât

la mamă cât și la sugar. Pot să apară reacții adverse care pun viața în pericol sau moarte la nou născut/sugar chiar și la doze terapeutice.

A fost raportat un caz letal de intoxicație cu morfină la un sugar expus la morfină pe calea alimentației la sân, în acest caz mama fiind un metabolizator ultra-rapid, căruia i s-au administrat doze terapeutice mari de codeină timp de 13 zile.

Nou-născuții, prematurii și sugarii cu status clinic deficitar pot fi mai susceptibili și, în cazul administrării de doze mai mari, s-au raportat apnee sau deprimare respiratorie.

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

Ultracod poate cauza amețeală, tulburări ale coordonării vizual-motorii și acuității vizuale, afectând abilitățile mentale și/sau fizice necesare pentru efectuarea activităților potențial periculoase cum sunt conducerea de vehicule și utilizarea utilajelor. Acest lucru este valabil, în special, la utilizarea concomitentă de alcool etilic sau de medicamente cu efecte la nivelul sistemului nervos central.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu utilizeze utilaje dacă se simt obosiți până când se poate dovedi ca nu le-au fost afectate abilitățile de a efectua aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Administrarea de medicamente care conțin o combinație de paracetamol și codeină poate determina următoarele reacții adverse (clasificate pe grupe, conform terminologiei MedDRA, împreună cu frecvența lor: 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).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Trombocitopenie alergică, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie (cazuri izolate)
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt edem Quincke, dispnee, hipersudorație, greață, scădere a tensiunii arteriale până la șoc (cazuri izolate)
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută	Stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Fatigabilitate, amețeli, cefalee ușoară
	Mai puțin frecvente	Tulburări ale somnului
	Foarte rare	Deprimare a funcției respiratorii (la doze mari sau la pacienți cu hipertensiune intracraniană sau leziuni cerebrale), euforie/disforie (la doze mari), modificare a coordonării vizual-motorii și acuității vizuale (la doze mai mari sau la pacienți cu sensibilitate deosebită)
	Cu frecvență necunoscută	Convulsii, sedare, somnolență
Tulburări oculare	Rare	Tulburări de vedere/mioză (la doze mari)
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Tinitus
Tulburări vasculare	Frecvente	Scădere a tensiunii arteriale, sincopă (în cazul utilizării de doze mari)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Dispnee
	Foarte rare	Bronhospasm (astm bronșic indus de analgezice), edem pulmonar (în cazul dozelor mari, în special la persoane cu disfuncție pulmonară)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, vărsături (în special la inițierea tratamentului), constipație
	Rare	Xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită cu citoliză, care poate duce la insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit, eritem, urticarie
	Rare	Exanteme alergice
	Foarte rare	Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave, cum sunt necroliză epidermică toxică (NET), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), pustuloză exantematoasă acută generalizată, erupție cutanată fixă determinată de medicament (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Retenție de urină

Precauție

În cazul utilizării cronice de doze mai mari poate să apară dependență.

Atenționare

Pacientul trebuie avertizat să întrerupă administrarea medicamentului la primele semne de reacții de hipersensibilitate și să se prezinte imediat la medic.

Nu există indicii că utilizarea medicamentului care conține combinația fixă ar duce la modificări calitative și cantitative ale efectelor celor două componente observate în cazul administrării în monoterapie sau la extinderea spectrului acestora dacă se respectă recomandările.

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semnele și tratamentul supradozajului cu paracetamol și codeină corespund cu asocierea semnelor și posibilităților terapeutice individuale observate în cazul intoxicației cu fiecare componentă în parte.

Paracetamol

Vârșnicii, copiii mici, pacienții cu afecțiuni ale ficatului, consum cronic de alcool sau malnutriție cronică, precum și pacienții tratați concomitent cu medicamente inductoare enzimatică au risc crescut de intoxicație, inclusiv cu sfârșit letal.

Simptome

Manifestările intoxicației după utilizarea de doze excesiv de mari de paracetamol apar cu o latență de 24-48 de ore. Supradozajul cu paracetamol poate produce citoliză hepatică, care poate duce la

insuficiență hepatocelulară, sângerare gastro-intestinală, acidoză metabolică, encefalopatie, comă și deces. Independent de aceste tulburări, poate, de asemenea, să ducă la pancreatită, la insuficiență renală acută și pancitopenie.

În stadiul 1 (ziua 1) de intoxicație cu paracetamol au fost raportate semne cum sunt greață, vărsături, anorexie, paloare, dureri abdominale, hipersudorație, somnolență și o stare generală de rău; în stadiul 2 (ziua 2) starea subiectivă se ameliorează dar, cu toate acestea, s-au raportat hepatomegalie, creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, ale lactat dehidrogenazei și hiperbilirubinemie, prelungire a timpului de tromboplastină (creștere a valorii timpului Quick), scădere a eliminării de urină; în stadiul 3 (începând din ziua 3) au fost înregistrate valori serice mari ale transaminazelor hepatice, icter, tulburări de coagulare, hipoglicemie și evoluție spre comă hepatică.

Tratament

- În ciuda absenței inițiale a simptomelor, pacienții trebuie trimiși la spital pentru îngrijiri medicale imediate;
- În primele 4 ore se recomandă adoptarea de măsuri generale, ca de exemplu administrarea de cărbune activat, aspirație și lavaj gastric;
- Se recomandă determinarea repetată a concentrației plasmatice de paracetamol și analize hepatice repetate. Concentrațiile plasmatice de paracetamol trebuie măsurate la 4 ore sau mai târziu după ingestie (concentrațiile inițiale nu sunt de încredere);
- Dializa poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de paracetamol;
- Administrarea intravenoasă de donori de grupări SH, de exemplu mercaptamină sau N-acetilcisteină, pe cât posibil în primele 10 ore după intoxicație, poate lega metaboliții citotoxici. Deși N-acetil cisteina are cea mai mare eficiență dacă tratamentul este început în această perioadă, poate oferi un oarecare grad de protecție dacă se administrează până la 48 de ore după ingestie; în acest caz se administrează pentru o perioadă mai lungă.

Alte opțiuni pentru tratamentul intoxicației cu paracetamol se bazează, în funcție de amploare, stadiu și simptome clinice, pe măsurile uzuale de terapie intensivă.

Administrarea de paracetamol poate afecta determinările de laborator ale acidului uric prin metoda cu acid fosfotungstic și a glicemiei prin metoda cu glucoză oxidază-peroxidază.

Codeină

Simptome

Simptomul tipic al supradozajului cu codeină este deprimarea extremă a funcției respiratorii. Simptomele sunt identice în mare măsură cu cele ale intoxicației cu morfină și se caracterizează inițial prin excitație, anxietate, insomnie, urmate de somnolență în anumite cazuri, somnolență extremă până la comă; ele se asociază în mare parte cu mioză, frecvent cu greață, vărsături, tulburări gastro-intestinale, convulsii, cefalee, lipsa apetitului alimentar, retenție urinară și retenție de materii fecale. Au fost raportate cianoză, hipoxie, piele rece și umedă, xerostomie, reacții de hipersensibilitate, pierdere a tonusului mușchilor scheletici și areflexie care progresează la stupor, uneori bradicardie, tahicardie, aritmii și scădere sau alterare a tensiunii arteriale; ocazional au fost raportate spasme ale vaselor de la nivel cerebral, în principal la copii. Intoxicația severă poate să ducă la apnee, colaps circulator, stop cardiac și deces.

Tratament

În general, tratamentul trebuie să fie simptomatic: restabilirea schimbului respirator adecvat prin asigurarea permeabilității căilor aeriene și utilizarea ventilației mecanice.

La doze mai mari de 2 mg de codeină/kg corp și în caz de apariție a simptomelor clinice, funcția respiratorie trebuie monitorizată până la dispariția semnelor, fiind pregătită efectuarea resuscitării, când lipsesc semnele, cel puțin în primele 5 ore după ingestie.

Efectul codeinei de deprimare respiratorie manifestă poate fi inhibat cu un antagonist opioid, de exemplu naloxonă (doza la adulți: 0,4 – 2 mg i.v.; la nevoie, doza poate fi repetată la fiecare 2-3 minute). Durata efectelor codeinei este mai mare decât cea a naloxonei. Dacă administrarea unei doze

de 10 mg de naloxonă nu duce la rezultatul dorit, este necesară reconsiderarea diagnosticului de intoxicație cu opioide.

Dacă nu poate fi utilizată naloxona, sunt indicate măsuri simptomatice, în principal poziționarea persoanei respective într-o poziție laterală stabilă, respirație artificială și tratamentul șocului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Opioide în combinație cu analgezice non-opioide, codeină și paracetamol
Codul ATC: N02AJ06.

Paracetamolul este un medicament cu efecte analgezice și antipiretice. Modul de acțiune nu este complet elucidat. S-a demonstrat faptul că paracetamolul duce la o deprimare mult mai marcată a sintezei centrale de prostaglandine, față de cea periferică. Alt efect constă în scăderea efectelor pirogenilor endogeni asupra centrului termoreglării de la nivelul hipotalamusului, în sensul corelării cu efectul antipiretic.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi μ , 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.

Combinația paracetamol și codeină a fost comparată în studiile clinice cu diverse analgezice și placebo. Combinația fixă a fost semnificativ statistic mai eficace decât placebo. Unele studii au indicat faptul că eficacitatea analgezică a combinației este mai mare în cazul creșterii dozelor celor două componente comparativ cu eficacitatea analgezică a fiecărei componente administrate în monoterapie, cu condiția să nu se depășească limita rezonabilă de risc.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

La om, absorbția paracetamolului după administrarea pe cale orală este rapidă (atingerea concentrației plasmatiche maxime după 0,5 – 1,5 ore) și completă. Biodisponibilitatea sa absolută este cuprinsă între 65 și 89%. Aceasta indică un efect de metabolizare la primul pasaj hepatic de 20-40%. Utilizarea în condiții de repaus alimentar este asociată cu creșterea absorbției; cu toate acestea, repausul alimentar nu are niciun efect asupra biodisponibilității paracetamolului. În cazul aportului de alimente, absorbția paracetamolului este mai mică, iar concentrațiile plasmatiche sunt marcat reduse. Legarea de proteinele plasmatiche este scăzută; poate crește însă în caz de supradozaj – în mod excepțional până la peste 50%. Metabolizarea enzimatică a paracetamolului are loc în mare parte la nivel hepatic, în primul rând prin conjugare directă cu acidul glucuronic și cu acidul sulfuric (55%, respectiv 35%). Se produce o cantitate mică de p-aminofenol și N-hidroxi-derivat, care este convertită în chinon-imine, fără toxicitate tisulară. Acestea sunt legate de glutation, într-un mod dependent de doză.

Metaboliții sunt excretați pe cale renală. Mai puțin de 5% din doza administrată este excretată sub formă nemodificată. Clearance-ul total este de aproximativ 350 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1,5 – 2,5 ore. Eliminarea completă se înregistrează în decurs de 24 de ore. Efectul maxim și durata medie a efectului (4-6 ore) se corelează în mare cu concentrația sa plasmatică. Paracetamolul străbate placenta și se excretă în laptele uman. În cazul administrării unei doze unice de 650 mg, concentrația medie măsurată în lapte a fost de 11 $\mu\text{g/ml}$. La persoanele cu vârsta peste 65 de ani, s-a înregistrat o scădere semnificativă a clearance-ului plasmatic al creatininei.

Codeină

Absorbția codeinei administrate pe cale orală este rapidă. Biodisponibilitatea sa după administrarea pe cale orală (comparativ cu o doză administrată IM) este de aproximativ 54%, din cauza efectului marcat

de metabolizare la primul pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatice maxime se ating după aproximativ 1 oră. Legarea de proteinele plasmatice este de 25-30%.

Codeina trece în circulația sanguină fetală. După utilizarea de doze mari se obține o concentrație farmacologic semnificativă în lapte la om. Metabolizarea are loc la nivel hepatic (cu variabilitate marcată inter-individuală).

Codeina este metabolizată, în principal, prin glucuroconjugare la codein-6-glucuroconjugat. Căi metabolice secundare includ O-demetilarea în morfină, N-demetilarea în norcodeină și O- și N-demetilarea cu formarea de normorfină. Morfina și norcodeina sunt transformate ulterior în glucuroconjugăți. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3-5 ore; în caz de insuficiență renală, se prelungește la 9-18 ore și eliminarea este, de asemenea, mai lentă. Acest lucru este valabil și la persoanele vârstnice. Codeina în formă nemodificată (aproximativ 10% din codeină) și metaboliții codeinei sunt eliminați pe cale urinară într-un interval de 48 de ore (84,4±15,9%). O-demetilarea codeinei în morfină este catalizată de izoenzima 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6) care prezintă polimorfism genetic care poate influența eficacitatea și toxicitatea codeinei. Polimorfismul genetic la nivelul CYP2D6 duce la fenotipuri de metabolizatori lenți, extensivi și ultrarapizi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți metabolizatori lenți sau metabolizatori ultrarapizi prin intermediul sistemului enzimatic CYP2D6

Din cauza varietății genetice, la aproximativ 7% din populația caucaziană sistemul enzimatic CYP2D6 nu este funcțional iar aceștia sunt numiți metabolizatori lenți. La acești indivizi se poate înregistra un efect mai slab, din cauza lipsei de formare a morfinei. Aproximativ 5,5% din populația caucaziană sunt metabolizatori ultrarapizi. Metabolizatorii ultrarapizi au una sau mai multe copii ale codului genetic al CYP2D6 și, prin urmare, au o activitate crescută a CYP2D6. Acești indivizi vor prezenta concentrații plasmatice crescute de morfină și, astfel, vor avea un risc crescut de reacții adverse determinate de morfină (vezi pct. 4.4 și 4.6). Acest fapt este chiar mai important să fie luat în considerare dacă pacientul are, de asemenea, o funcție renală diminuată, care poate duce la o concentrație plasmatică crescută a metabolitului activ, morfină-6-glucuroconjugat. Varietatea genetică a CYP2D6 poate fi determinată prin stabilirea genotipului.

Paracetamolul și codeina prezintă rate comparabile de absorbție și durate comparabile de timp până la obținerea concentrațiilor plasmatice maxime, aproximativ aceeași persistență a efectelor lor, mecanisme diferite și complementare de acțiune; etapele metabolizării lor nu interferă unele cu altele și nu s-a raportat inhibarea reciprocă a eliminării renale. Pe diverse modele animale a fost demonstrat un efect analgezic aditiv.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Paracetamolul și fosfatul de codeină sunt componente ale medicamentelor cu utilizare bine stabilită și profilul lor de siguranță este bine documentat. Rezultatele studiilor preclinice nu aduc nimic relevant pentru scopurile terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb pregelatinizat
Croscarmeloză sodică
Povidonă 30
Acid stearic
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din PVC-PVdC/Aluminiu, alb, netransparent

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 30, 60, 100 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4561/2012/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022