

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

PARAMAX-COD

500 mg paracetamolu/30 mg hemihydrátu kodeíniu-fosfátu tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele tablety kapsulovitého tvaru s deliacou ryhou. Hrúbka tablety je 7,5 mm a dĺžka je 18 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá liečba stredne silnej bolesti.

Kodeín je indikovaný u detí starších ako 12 rokov na liečbu akútnej stredne silnej bolesti, ktorú nie je možné zmierniť inými analgetikami ako je paracetamol alebo ibuprofén (použitými samostatne).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Pre dospelých 1-2 tablety s odstupom 4-6 hodín. Maximálna denná dávka je 8 tabliet. Maximálna denná dávka kodeínu nesmie presiahnuť 240 mg.

Aby sa zabránilo vytvoreniu tolerancie má sa liečba podávať iba v prípade potreby.

Pri poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je jednotlivá dávka 1 tableta a interval medzi dávkami musí byť minimálne 6 hodín.

##### Pediatrická populácia

##### Dospievajúci vo veku od 12 do 18 rokov:

Odporúčaná dávka kodeínu u dospievajúcich od 12 rokov a viac je 1-2 tablety každých 6 hodín, v prípade potreby až do maximálnej dennej dávky 240 mg kodeínu. Dávkovanie vychádza z telesnej hmotnosti (0,5-1 mg/kg).

##### Deti mladšie ako 12 rokov:

Kodeín nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov vzhľadom na riziko opiátovej toxicity v dôsledku variabilného a nepredvídateľného metabolizmu kodeínu na morfín (pozri časť 4.3 a 4.4).

##### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa prehltajú s dostatočným množstvom tekutiny.

##### Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby PARAMAX-CODOM je potrebné s pacientom dohodnúť stratégiu liečby vrátane dĺžky liečby a cieľov liečby, ako aj plán ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má lekár s pacientom často komunikovať s cieľom zhodnotiť potrebu pokračovania liečby, zvážiť jej ukončenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Keď už pacient nepotrebuje liečbu kodeínom, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri nedostatočnej kontrole bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

#### Trvanie liečby

Liečba má trvať čo najkratšie a ak nedôjde k účinnej úľave od bolesti, pacientom/opatrovateľom sa má odporučiť, aby sa poradili s lekárom.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, kodeín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Respiračná depresia, závažná bronchiálna astma, spazmy žlčových alebo močových, alebo spazmy tráviacej sústavy, paralytický ileus, akútne zlyhanie pečene, ťažká porucha funkcie pečene, poranenia hlavy, zvýšený vnútroľbkový tlak, deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, súbežne s inhibítormi MAO alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.4).

Tento liek by sa nemal používať:

- u všetkých pediatrických pacientov (od 0-18 rokov), ktorí podstúpili tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčnej spánkovej apnoe vzhľadom k zvýšenému riziku vzniku závažných a života ohrozujúcich nepriaznivých reakcií vrátane straty vedomia a zástave dýchania (pozri časť 4.4)
- u dojčiacich žien (pozri časť 4.6)
- u pacientov, ktorí majú ultra-rýchly CYP2D6 metabolizmus a je u nich veľmi vysoké riziko intoxikácie morfiínom

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Táto kombinácia sa nesmie používať:

- pri akútnom ochorení pečene
- pri ťažkej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu < 10 ml/min)
- pri alkoholizme a abúze omamných a psychotropných látok
- pri závislosti od opiátov
- pri poruchách vedomia
- pri kraniocerebrálnych poraneniach a stavoch so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Zníženie dávky alebo predĺženie intervalu medzi jednotlivými dávkami je nutné pri:

- poruchách pečňových funkcií (napr. pri chronickom ochorení pečene, dlhodobej konzumácii alkoholu). U pacientov s Gilbertovým syndrómom môže za určitých okolností dochádzať k zníženému metabolizmu paracetamolu. V takom prípade je potrebné znížiť dávku;
- poruchách funkcie obličiek a u dialyzovaných pacientov.

Je potrebné opatrne podávať liek pacientom, u ktorých sa stav môže zhoršiť vplyvom opiátov, najmä starším ľuďom, ktorí môžu byť citliví na ich centrálnu a gastrointestinálnu účinky, ďalej chorým, ktorí súčasne užívajú lieky utlmujúce činnosť CNS, pacientom s hypertrofiou prostaty alebo so zápalovou alebo obštrukčnou chorobou čriev.

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálnu spánkovej apnoe (*central sleep apnoea*, CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

Paracetamol je vo vysokých dávkach (nad 6 g denne) hepatotoxický. Poškodenie pečene sa však môže vyvinúť aj pri oveľa nižších dávkach, ak spolupôsobí alkohol, indukory pečňových enzýmov alebo iné hepatotoxické lieky (pozri časť 4.5). Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko

hepatotoxicity paracetamolu, najvyššie riziko nastáva u chronických alkoholikov, ktorí krátkodobo abstínujú (12 h). Počas liečby PARAMAXOM-COD sa nesmie konzumovať alkohol.

Ak je nevyhnutná dlhodobá liečba, je potrebné monitorovať pečeňové enzýmy.

Pacientov treba upozorniť, aby súčasne neužívali iné lieky obsahujúce paracetamol a kodeín.

Opatrnosť je nutná pri hypovolemických stavoch, srdcových arytmiách, myasténii gravis, akútnom bruchu, žlčových kameňoch a chronickej zápche.

Kodeín môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača, čím zvyšuje riziko príznakov žlčových ciest a pankreatitídy. Preto sa kodeín/paracetamol musia podávať opatrne u pacientov s pankreatitídou a ochoreniami žlčových ciest.

Pri dlhšom užívaní vysokých dávok paracetamolu, ktoré nezodpovedajú odporučeniam, sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy, ktoré sa nesmú liečiť zvýšenými dávkami lieku. V týchto prípadoch sa analgetikum bez konzultácie s lekárom nesmie ďalej užívať.

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutamovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa, alebo u pacientov s podvýživou alebo s inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení paracetamolom dlhodobo v terapeutickú dávku alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutamovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutamovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti v reakcii na zvýšenú dávku kodeínu je potrebné zvážiť možnosť hyperalgézie vyvolanej opioidmi. Môže byť indikované zníženie dávky alebo prehodnotenie liečby.

#### Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je PARAMAX-COD, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie PARAMAX-CODU môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie PARAMAX-CODU môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby PARAMAX-CODOM a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavia, pacienti sa majú obrátiť na svojho lekára.

U pacientov bude treba sledovať prejavy správania súvisiaceho s vyhľadávaním lieku (napr. príliš skoré žiadosti o ďalšie predpísanie). To zahŕňa preskúmanie súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (napríklad benzodiazepínov). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

#### CYP2D6 metabolizmus

Premena kodeínu na morfín je katalyzovaná cytochrómom P450 pečeňovým enzýmom CYP2D6. K dispozícii sú genetické rozdiely v expresii enzýmu CYP2D6 v závislosti na ich rasu lebo etnickú skupinu. Tieto rozdiely určujú, do akej miery sa kodeín metabolizuje. Niektorí jedinci majú nedostatok tohto enzýmu a nedosiahnu požadovaný analgetický účinok z kodeínu. Odhady naznačujú, že tento nedostatok CYP2D6 má až 7 % populácie bielej (kaukazskej) rasy. Zatiaľ čo iní jednotlivci majú viac ako dve kópie génu pre tento enzým a sú známi ako ultra-rýchly CYP2D6 metabolizéri, Títo

jednotlivci majú zvýšené riziko vedľajších účinkov opiátovej toxicity aj pri bežne predpisovaných dávkach. U týchto jedincov dochádza k rýchlej premene kodeínu na morfin, čo vedie k vyšším než očakávaným hladinám morfinu v sére.

Medzi príznaky kodeínovej toxicity patria zníženie úrovne vedomia, zmätenosť, nechutenstvo, ospalosť, zápcha, respiračná depresia, „pin-point“ žiakov, malé zreničky, nauzea a vracanie. V závažných prípadoch tu môžu patriť príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu byť životu ohrozujúce a veľmi zriedkavo aj smrteľné.

Odhady prevalencie ultra-rýchleho metabolizmu v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

Populácie	Prevalencia %
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2 % až 2 %
Biela (Kaukazská)	3,6 % až 6,5 %
Grécka	6.0 %
Maďarská	1,9 %
Severoeurópska	1 %-2 %

#### Pooperačné použitie u detí

V publikovanej literatúre existujú informácie o tom, že podanie kodeínu deťom po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii z dôvodu obštrukčnej spánkovej apnoe viedlo k zriedkavým avšak život ohrozujúcim nežiaducim príhodám vrátane úmrtia (pozri tiež časť 4.3). Všetkým deťom boli podané dávky kodeínu, ktoré boli v rámci správneho dávkovacieho rozmedzia; existujú však dôkazy o tom, že tieto deti metabolizovali kodeín na morfin buď ultra-rýchlo alebo nadmerne.

#### Deti s poškodenou respiračnou funkciou

Použitie kodeínu sa neodporúča u detí, u ktorých môže byť poškodená respiračná funkcia, vrátane detí s neurosvalovými ochoreniami, závažných ochorení srdca či dýchacieho systému, infekcií horných dýchacích ciest alebo pľúc, mnohopočetných poranení alebo rozsiahlych chirurgických zákrokov. Tieto faktory môžu zvýšiť príznaky morfinovej toxicity.

Pri náhlom vysadení po dlhšom užívaní vysokých dávok analgetík, ktoré nebolo v súlade s odporúčaním, sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy a únava, bolesti svalov, nervozita a vegetatívne príznaky. Tieto príznaky odznejú v priebehu niekoľkých dní po vysadení liečby. Dovtedy sa analgetiká nesmú znova užívať a liek sa nesmie opätovne podávať bez konzultácie s lekárom.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Hepatálny mikrozomálny izoenzým CYP2E1 katalyzuje metabolizmus paracetamolu a CYP2D6 katalyzuje demetyláciu kodeínu na morfin.

Pri súčasnom užívaní s inými liekmi spôsobujúcimi centrálny útlm (napr. sedatívami alebo hypnotikami, čiastočne tiež inými analgetikami, antihistaminikami, neuroleptikami, antidepressívami) a pri súčasnej konzumácii alkoholu môže dôjsť k zosilneniu sedatívneho účinku alebo k útlmu dychových funkcií.

Súbežné používanie PARAMAX-CODU s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

Pri súčasnom užívaní s liekmi, ktoré indukujú pečeňové enzýmy, napr. určitými hypnotikami a antiepileptikami (okrem iných glutetimid, fenobarbital, fenytoín, karbamazepín), a s rifampicínom môžu dávky paracetamolu, ktoré sú inak neškodné, spôsobiť poruchy funkcie pečene. To isté platí aj pre abúzus alkoholu.

Pri kombinácii s chloramfenikolom môže dôjsť k zreteľnému spomaleniu jeho vylučovania spojenému so zvýšením toxicity.

Pri súčasnom dlhodobom podávaní warfarínu alebo kumarínových derivátov s paracetamolom vo vyšších dávkach (nad 2 g denne) bol hlásený zvýšený antikoagulačný účinok s prejavmi krvácania. Pri takejto súčasnej liečbe je preto vhodné častejšie monitorovať protrombínový čas.

Pri súčasnom užívaní liekov alebo látok, ktoré vedú k spomalenému vyprázdňovaniu žalúdka, napr. propantelínu, môže dôjsť k spomaleniu resorpcie a oneskorenému nástupu účinku paracetamolu.

Pri súčasnom podávaní paracetamolu a lamotrigínu bolo hlásené zníženie účinnosti lamotrigínu pri zvýšení jeho pečenevého klírensu.

Súčasný dlhodobý podávanie paracetamolu a nesteroidových antiflogistík (predovšetkým kyseliny acetylsalicylovej) vo vyšších dávkach zvyšuje riziko analgetickej nefropatie a ďalších renálnych nežiaducich účinkov.

Perorálne kontraceptíva zvyšujú rýchlosť klírensu paracetamolu.

Súčasnému užívaniu kodeínu s expektoranciami sa treba vyhýbať, pretože kodeín môže inhibovať reflex kašľa.

Rýchlosť absorpcie paracetamolu sa môže pôsobením metoklopramidu alebo domperidónu zvýšiť a pôsobením kolestyramínu znížiť.

Pri súčasnom užívaní paracetamolu a zidovudínu sa pozoroval zvýšený sklon k rozvoju neutropénie a hepatotoxicity. Tento liek sa preto má užívať súčasne so zidovudínom len po starostlivom zvážení prínosu a rizika liečby.

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutamovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Bezpečnosť užívania kombinácie paracetamolu a kodeínu v gravidite u ľudí sa nepreukázala. V tejto súvislosti nie sú k dispozícii žiadne údaje zo skúšaní na zvieratách.

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu in utero poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol je možné používať počas tehotenstva, má sa však používať v najnižšej účinnej dávke počas najkratšej možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii dávkovania.

Kombinovaný liek obsahujúci paracetamol a kodeín sa počas gravidity odporúča len na dočasné použitie v malých dávkach. Kodeín môže spôsobiť malformácie respiračnej sústavy a ak sa používa počas pôrodu vo vysokých dávkach, môže spôsobiť respiračnú depresiu u novorodenca.

##### Dojčenie

Paracetamol a kodeín sa vylučujú do materského mlieka.

Kodeín sa nesmie užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Pri normálnych terapeutických dávkach môžu byť kodeín a jeho aktívny metabolit prítomné v materskom mlieku vo veľmi nízkych dávkach a je nepravdepodobné, že by nepriaznivo ovplyvnili dojča. Ak však má pacientka ultra-rýchly CYP2D6 metabolizmus, môžu byť v materskom mlieku prítomné vyššie hladiny aktívneho metabolitu, morfínu, čo môže u dojčat'a vo veľmi zriedkavých prípadoch viesť k príznakom opiátovej toxicity, ktorá môže byť smrteľná.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

PARAMAX-COD môže nepriaznivo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Podávanie liekov obsahujúcich kombináciu paracetamolu s kodeínom môže spôsobiť nasledujúce nežiaduce účinky rozdelené do tried orgánových systémov podľa terminológie MedDRA a uvedené v kategóriách podľa frekvencie výskytu:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

neznáme (z dostupných údajov).

**Časté:**

*Poruchy nervového systému:* únava, závraty, ľahké bolesti hlavy.

*Poruchy ciev:* pokles krvného tlaku, synkopa - mdloby (pri užití vysokých dávok).

*Poruchy gastrointestinálneho traktu:* nevoľnosť, vracanie (najmä na začiatku liečby), zápcha.

**Menej časté:**

*Poruchy nervového systému:* poruchy spánku.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva:* pruritus, sčervenanie kože, žihľavka (urtikária).

**Zriedkavé:**

*Poruchy oka:* poruchy videnia/mióza (pri vysokých dávkach).

*Poruchy ucha a labyrintu:* tinnitus.

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:* dýchavičnosť.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu:* sucho v ústach.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva:* alergický exantém.

**Veľmi zriedkavé:**

*Poruchy krvi a lymfatického systému:* alergická trombocytopenia, leukocytopenia.

*Poruchy imunitného systému:* reakcie precitlivenosti ako angioedém, dýchavičnosť, návaly horúčavy, potenie, nevoľnosť, pokles krvného tlaku až šok (ojedinelé prípady).

*Poruchy nervového systému:* útlm dychových funkcií (pri vyšších dávkach alebo u pacientov so zvýšeným vnútrolebečným tlakom alebo poraneníh hlavy), eufória/dysfória (pri vysokých dávkach), zhoršenie vizuálnej motorickej koordinácie (pri vyšších dávkach).

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:* bronchospazmus (analgetická astma), edém pľúc (pri vysokých dávkach, najmä u osôb s poruchou funkcie pľúc).

*Poruchy kože a podkožného tkaniva:* Veľmi zriedkavo sa vyskytli prípady závažných kožných reakcií.

**Neznáme (z dostupných údajov):**

agranulocytóza, pancytopenia a apnoe.

*Poruchy metabolizmu a výživy:* metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou.

*Poruchy pečene a žlčových ciest:* dysfunkcia Oddiho zvierača

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou*

U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4).

Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

#### Lieková závislosť

Opakované užívanie PARAMAX-CODU môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach. Riziko vzniku liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a dĺžky liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Paracetamol sa v pečeni metabolizuje na glukuronidové a sulfátové konjugáty (pozri časť 5.2). Pri predávkovaní paracetamolom, keď sú tieto metabolické cesty saturevané, zvyšuje sa tvorba toxických metabolitov. Glutatión inaktivuje tieto metabolity. Acetylcysteín zvyšuje množstvo glutatiónu v pečeni a znižuje možnosť ireverzibilného poškodenia pečene. Dávka paracetamolu, ktorá pravdepodobne spôsobuje poškodenie pečene je 150 mg/kg (10 g u dospelých).

##### *Príznaky*

Prvé príznaky po predávkovaní sú nauzea, vracanie a bolesť brucha. Klinické príznaky poškodenia pečene a elevácia pečeneých enzýmov sa objavia až po niekoľkých dňoch.

Methemoglobinémia indukuje cyanózu.

Najzávažnejší škodlivý účinok predávkovania kodeínom je respiračná depresia, ktorá sa prehĺbuje, keď sa zníži úroveň vedomia. Iné príznaky sú zvyčajne reverzibilné: obštipácia, ťažkosť s močením, biliárna kolika, zmeny nálady, nepokoj, mióza, únava a možno arytmie.

##### *Liečba*

Okamžitá liečba predávkovania je laváž žalúdka a použitie aktívneho uhlia. Ak je podaná dávka paracetamolu vyššia ako 125 mg/kg alebo ak hladina paracetamolu presahuje nasledovné hodnoty: 1 350  $\mu\text{mol/l}$  za 4 hodiny, 990  $\mu\text{mol/l}$  za 6 hodín a 660  $\mu\text{mol/l}$  za 9 hodín po ingescii paracetamolu, musí sa čím skôr začať intravenózna liečba acetylcysteínom. U alkoholikov a u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré sa metabolizujú v pečeni, sa majú použiť nižšie hladiny koncentrácie.

Acetylcysteín sa rozpustí v 5 % roztoku glukózy a najprv sa infunduje 150 mg/kg počas 15 minút.

Liečba pokračuje infundovaním 50 mg/kg počas 4 hodín a 100 mg/kg počas 16 hodín.

Per os: Acetylcysteín sa môže alternatívne podať per os: najprv 140 mg/kg a potom 70 mg/kg každé 4 hodiny. Ak sa acetylcysteín podáva perorálne, nesmie sa súbežne podávať aktívne uhlie.

Liečba acetylcysteínom môže byť užitočná ešte po 24-42 hodinách po predávkovaní.

Liečba predávkovania kodeínom je hlavne symptomatická: otvorenie dýchacích ciest, dodávanie kyslíka a tekutín. Výplach žalúdka je užitočný ešte po niekoľkých hodinách, pretože kodeín spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka. Ak je dávka kodeínu pravdepodobne viac ako 500 mg, má sa zvažovať liečba opiovým antagonistom, ako je naloxón. Hepatálna a renálna funkcia a zrážavosť krvi a bilancia elektrolytov sa majú sledovať pomocou laboratórnych testov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidné analgetiká (anodyná), ATC kód: N02AA59

PARAMAX-COD obsahuje paracetamol a kodeín, ktoré majú periférny a centrálny účinok.

Paracetamol má rovnaký druh analgetických a antipyretických vlastností ako salicyláty. Má však len zanedbateľný protizápalový účinok, pretože len slabو inhibuje periférnu syntézu prostaglandínov.

Paracetamol neovplyvňuje agregáciu trombocytov alebo čas krvácania. Nedráždi žalúdok a pacienti citliví na kyselinu acetylsalicylovú a tí, ktorí majú vred žalúdka zvyčajne tolerujú paracetamol.

Kodeín je centrálnе pôsobiacе slabé analgetikum. Kodeín pôsobí prostredníctvom  $\mu$  opiatových receptorov, avšak má nízku afinitu k týmto receptorom a jeho analgetický účinok je umožnený premenou na morfin. U kodeínu, najmä v kombinácii s inými analgetikami, ako je paracetamol, bol preukázaný účinok na akútnu nociceptívnu bolesť.

Kombinovaný liek paracetamolu a kodeínu je určený na krátkodobú liečbu nezápalovej bolesti, ako je pooperačná, poúrazová, neuropatická alebo nociceptívna bolesť.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Paracetamol a kodeín sa rýchlo a takmer úplne (> 90 %) absorbujú z gastrointestinálneho systému. Vrchol plazmatickej koncentrácie nastáva za jednu hodinu, analgetický účinok sa pozoruje 1/2 – 1 hodinu a maximálny účinok po 2 hodinách.

### Distribúcia

Paracetamol sa v tele distribuuje celkom rovnomerne a slabo (< 20 %) sa viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba kodeínu na plazmatické bielkoviny je nesignifikantná (< 10 %). Zdanlivý distribučný objem u paracetamolu je 0,9 l/kg a u kodeínu 3,5 l/kg.

### Biotransformácia

Paracetamol sa takmer kompletne (> 95 %) metabolizuje v pečeni hlavne na glukuronidové a sulfátové konjugáty (okolo 90 % celkove). Malá cesta (< 5 %), katalyzovaná cytochrómom P450 enzýmom CYP2E1 vedie k tvorbe toxického medziproduktu N-acetyl-p-benzochinónimín. Ten sa za normálnych podmienok detoxikuje glutatiónom a po konjugácii s cysteínom a merkaptopurínom (pozri časť 4.9) eliminuje močom.

Metabolizmus prvého prechodu u kodeínu je signifikantný a variabilný (20 – 40 %). Kodeín sa metabolizuje čiastočne v pečeni O-demetyláciou a katalyzuje CYP2D6 a DBI (pozri časť 4.5) na morfín (10 – 15 % dávky) a N-demetyláciou na norkodeín (15 – 25 % dávky).

### Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s pomalou a ultrarýchlou metabolickou aktivitou vzhľadom na CYP2D6

Kodeín sa metabolizuje prevažne glukuronidáciou, ale prostredníctvom slabšej metabolickej cesty sa kodeín O-demetyluje na morfín. Tento krok metabolizmu katalyzuje enzým CYP2D6. Vzhľadom na genetickú variabilitu asi u 7 % belochov nedostatočne funguje enzým CYP2D6 a uvádza sa, že majú pomalú metabolickú aktivitu. Títo ľudia môžu pociťovať slabší účinok preto, lebo u nich nevzniká morfín. Asi 5,5 % belošskej populácie má ultrarýchlu metabolickú aktivitu. Títo jedinci majú jeden alebo viac duplikátov svojich génov kódujúcich CYP2D6, a preto majú výrazne zvýšenú aktivitu CYP2D6. U nich bude dochádzať k zvýšenej koncentrácii morfínu v plazme, a teda im hrozí vyššie riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s morfínom (pozri tiež časť 4.4). Tento fakt je zvlášť dôležité mať na pamäti vtedy, ak pacient má zároveň zníženú funkciu obličiek, čo môže v konečnom dôsledku viesť k zvýšenej koncentrácii aktívneho metabolitu morfín-6-glukuronidu. Genetická variabilita so zreteľom na CYP2D6 sa dá určiť genotypovaním.

### Eliminácia

Priemerný zdanlivý polčas paracetamolu v plazme je 2,3 hodiny. Jeho metabolity sa vylučujú prevažne kompletne obličkami. Pri závažnej renálnej alebo hepatálnej insuficiencii sú metabolizmus a vylučovanie spomalené (pozri časti 4.2 a 4.4).

Stredný zdanlivý polčas kodeínu v plazme je 2,5 – 3,5 hodiny a vylučuje sa hlavne ako kodeínové- (cca 50 %) a norkodeínové konjugáty a voľný kodeín (< 10 %). Exkrécia nastáva hlavne obličkami (85 % absorbovaného množstva). Časť kodeínu sa vylučuje žľou v konjugovanej forme.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Pri chronickej expozícii paracetamolu sa u potkanov a myši pozorovali gastrointestinálne lézie, zmeny počtu krvných buniek a degenerácia pečňového a obličkového parenchýmu. Prahové dávkovania pre tieto zmeny sú desaťkrát vyššie ako tie, ktoré sú odporúčané pre klinické použitie. Paracetamol sa však neodporúča na podávanie počas dlhého obdobia (viac mesiacov). Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach s paracetamolom nepreukázali žiadny genotoxický, teratogénny alebo karcinogénny účinok. Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy prehodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

Použitie opiátov (napr. kodeín) počas gravidity môže spomaliť fetálny vývoj a indukovať malformácie respiračnej sústavy. Obidve zložky prechádzajú placentou a vylučujú sa do materského mlieka.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza  
povidón  
kyselina steárová  
stearát horečnatý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10, 20, 30, 50 a 100 tabliet vo fľaši (HDPE fľaša s LDPE uzáverom).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
Fínsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

07/0678/08-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. augusta 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2026