

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CETAFEN RAPID 500 mg/8 mg/30 mg šumivé tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá šumivá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu, 8 mg kodeínium-fosfátu hemihydrátu a 30 mg kofeínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá šumivá tableta obsahuje 100 mg sorbitolu a 419 mg (18,22 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Šumivá tableta.

Biela až sivobiela okrúhla (priemer 26 mm) šumivá tableta so skosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je indikovaný pacientom od 18 rokov a starším na krátkodobú liečbu akútnej stredne silnej bolesti, ktorú nezmiernuje samotný paracetamol alebo ibuprofén.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jednotlivci vo veku 18 rokov a starší (> 55 kg)

1 alebo 2 tablety na každé podanie, v závislosti od rozsahu bolesti, 1 až 3-krát denne v intervaloch najmenej 6 hodín. Minimálny časový interval medzi dávkami sa nemá skrátiť. V prípade silnejšej bolesti je však možné túto dávku zvýšiť až na 8 tabliet denne (maximálne dávkovanie). Maximálna celková denná dávka paracetamolu nemá presiahnuť 4 g denne; maximálna celková denná dávka kodeínu nemá presiahnuť 240 mg.

Tento liek sa nemá používať u dospelých vo veku 0 – 18 rokov, ktorí podstúpili tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe.

Pediatrická populácia

Tento liek je kontraindikovaný u detí a dospelých mladších ako 12 rokov na symptomatickú liečbu kašľa a/alebo prechladnutia (pozri časť 4.3).

Kodeín sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov kvôli riziku opioidnej toxicity v dôsledku variabilného a nepredvídateľného metabolizmu kodeínu na morfín (pozri časti 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Skúsenosti ukázali, že obyčajná dávka paracetamolu pre dospelých je zvyčajne vhodná. U slabých, imobilných, starších jedincov alebo u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene môže byť však vhodné zníženie množstva alebo frekvencie dávkovania.

Maximálna denná dávka paracetamolu nemá prekročiť 60 mg/kg/deň (maximálne 2 g denne) v nasledujúcich situáciách, pokiaľ to nenariadi lekár:

- Hmotnosť menej ako 50 kg
- Chronický alkoholizmus
- Dehydratácia
- Chronická podvýživa

Neprekračujte uvedenú dávku.

Trvanie liečby má byť obmedzené na 3 dni a ak sa nedosiahne účinná úľava od bolesti, pacientom/opatrovateľom sa má odporučiť, aby vyhľadali názor lekára.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní paracetamolu pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča znížiť dávku a predĺžiť minimálny interval medzi jednotlivými podaniami na najmenej 6 hodín, pokiaľ lekár neurčí inak. Pozrite si tabuľku nižšie:

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie	Dávka
10 – 50 ml/min	500 mg každých 6 hodín
< 10 ml/min	500 mg každých 8 hodín

Obmedzenia súvisiace s použitím liekov s obsahom paracetamolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú primárne dôsledkom obsahu paracetamolu v lieku (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo Gilbertovým syndrómom je potrebné znížiť dávku alebo predĺžiť interval medzi dávkami. Denná dávka paracetamolu nemá prekročiť 2 g/deň, pokiaľ to nenariadi lekár. Obmedzenia súvisiace s použitím liekov s obsahom paracetamolu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú primárne dôsledkom obsahu paracetamolu v lieku (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Len na perorálne použitie.

Tablety sa majú rozpustiť aspoň v polovici pohára vody. Výsledný roztok sa má okamžite vypiť.

Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby liekom CETAFEN RAPID sa má s pacientom dohodnúť liečebná stratégia vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby v súlade s pokynmi na liečbu bolesti. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt, aby sa vyhodnotila potreba pokračovania v liečbe, zvažilo jej ukončenie a v prípade potreby sa upravilo dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu kodeínom, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak nie je dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Doba trvania liečby

Dĺžka liečby má byť čo najkratšia a ak sa nedosiahne účinná úľava od bolesti, pacientom/opatrovateľom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna astma.
- U všetkých pediatrických pacientov (0 – 18 rokov), ktorí podstúpili tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe pre zvýšené riziko vzniku závažných a život ohrozujúcich nepriaznivých reakcií (pozri časť 4.4).
- U žien počas dojčenia (pozri časť 4.6).
- U pacientov, o ktorých je známe, že sú ultrarýchlymi metabolizérmi CYP2D6.
- U detí mladších ako 12 rokov na symptomatickú liečbu kašľa a/alebo prechladnutia kvôli zvýšenému riziku vzniku závažných a život ohrozujúcich nežiaducich reakcií.
- U pacientov s chronickou zápchou.
- Liečba inhibítormi MAO alebo do dvoch týždňov po ich pokračovaní.
- Pri respiračnej depresii poranenia hlavy a zvýšeného intrakraniálneho tlaku.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene/obličiek

Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná porucha pečene alebo obličiek, musia pred užitím paracetamolu alebo kodeínu vyhľadať lekársku pomoc. Základné ochorenie pečene zvyšuje riziko poškodenia pečene súvisiaceho s paracetamolom. Riziko predávkovania je väčšie u pacientov s necirhotickým alkoholickým ochorením pečene.

Starší pacienti

Opatrnosť je potrebná pri podávaní lieku všetkým pacientom, ktorých stav môže byť zhoršený opiátmi, najmä starším pacientom, ktorí sú obzvlášť citliví na ich centrálnu a gastrointestinálnu účinky, pacientom užívajúcim súbežne lieky tlmiace CNS a pacientom s hypertrofiou prostaty.

Pacienti s cholecystektómiou v anamnéze sa majú pred použitím tohto lieku poradiť s lekárom, pretože u niektorých pacientov môže spôsobiť akútnu pankreatitídu.

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek druhu liekov proti bolesti hlavy ich môže zhoršiť. Ak sa takáto situácia vyskytne alebo je na ňu podozrenie, treba vyhľadať lekársku pomoc a liečbu ukončiť. Diagnóza „bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov“ by mala byť podozrivá u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolestiam hlavy.

Paracetamol sa má podávať len s osobitnou opatrnosťou za nasledujúcich okolností

- Nedostatok glutatiónu
- Chronický alkoholizmus
- Dehydratácia
- Chronická podvýživa
- Starší
- Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg
- Porucha funkcie obličiek ($GFR \leq 50 \text{ ml/min}$)
- Nedostatok glukóza-6-fosfátdehydrogenázy
- Hemolytická anémia
- Súbežná liečba liekmi ovplyvňujúcimi funkciu pečene
- Porucha funkcie pečene
- Gilbertov syndróm (familiárna nehemolytická žltacka)

Pacienti užívajúci alebo ktorí počas predchádzajúcich dvoch týždňov užívali inhibítory monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.5) nesmú užívať tento liek.

Riziko pri súbežnom užívaní sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky

Súbežné užívanie tohto lieku a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže mať za následok sedáciu, útlm dýchania, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné užívanie s týmito sedatívami pod lekárskej dohľadom a vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne predpísať tento liek súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

U pacientov sa majú pozorne sledovať prejavy a príznaky útlmu dýchania a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby si boli vedomí týchto príznakov (pozri časť 4.5).

Neužívajte s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol alebo kodeín.

V prípade predávkovania je potrebné okamžite vyhľadať lekársku pomoc, aj keď sa pacient cíti dobre, pretože existuje riziko ireverzibilného poškodenia pečene (pozri časť 4.9).

Kodeín, ako aj iné opioidy, sa má používať s opatrnosťou u pacientov s hypotenziou, hypotyreózou, poranením hlavy alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

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

CYP2D6 metabolizmus

Kodeín je metabolizovaný pečeňovým enzýmom CYP2D6 na morfin, jeho aktívny metabolit. Ak má pacient nedostatok alebo mu tento enzým úplne chýba, nezíska sa primeraný analgetický účinok. Odhady naznačujú, že tento nedostatok môže mať až 7 % kaukazskej populácie. Ak je však pacient rozsiahlym alebo ultrarýchlym metabolizérom, existuje zvýšené riziko vzniku vedľajších účinkov opioidnej toxicity aj pri bežne predpísaných dávkach. Títo pacienti rýchlo premieňajú kodeín na morfin, čo vedie k vyšším hladinám morfinu v sére. Všeobecné príznaky opioidnej toxicity zahŕňajú zmätenosť, somnolenciu, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu byť život ohrozujúce a veľmi zriedka smrteľné. Odhady prevalencie ultrarýchlych metabolizérov v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

Populácia	Prevalencia %
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % do 6,5 %
Ázijská	1,2 % do 2 %
Kaukazská	3,6 % do 6,5 %
Grécka	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoeurópska	1 % – 2%

Pediatrická populácia

Pooperačné použitie u detí

V publikovanej literatúre sa uvádza, že kodeín podávaný po operácii deťom po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii pri obštrukčnom spánkovom apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam vrátane smrti (pozri tiež časť 4.3). Všetky deti dostávali dávky kodeínu, ktoré boli v príslušnom rozsahu dávok; existovali však dôkazy, že tieto deti boli buď ultrarýchli alebo extenzívni metabolizátori v schopnosti metabolizovať kodeín na morfin.

Deti s poruchou funkcie dýchania

Kodeín sa neodporúča užívať u detí, u ktorých môže byť ohrozená funkcia dýchania vrátane neuromuskulárnych porúch, závažných srdcových alebo respiračných stavov, infekcií horných dýchacích ciest alebo pľúc, mnohopočetnej traumy alebo rozsiahlych chirurgických zákrokov. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky toxicity morfinu.

Neodporúča sa dlhodobé alebo časté užívanie. Pacientov treba upozorniť, aby neužívali súbežne iné lieky obsahujúce paracetamol. Užívanie viacerých denných dávok v jednom podaní môže vážne poškodiť pečeň, v takom prípade treba okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

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 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.

Neužívajte s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol alebo kodeín.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je CETAFEN RAPID, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie CETAFENU RAPID môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne použitie CETAFEN RAPID 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 duševných porúch (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby liekom CETAFEN RAPID a počas liečby je potrebné si s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred začatím liečby a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a príznakoch poruchy užívania opioidov (OUD). Ak sa tieto príznaky objavia, pacientom sa má odporučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

Pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich nevyskytujú príznaky správania zameraného na získanie lieku (napr. príliš skoré žiadosti o jeho opätovné predpísanie). Patria sem aj kontroly súbežne užívaných opioidov a psychoaktívnych liečiv (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s príznakmi poruchy užívania opioidov (OUD) je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na liečbu závislostí.

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania počas spánku vrátane centrálnej spánkovej apnoe (CSA) a spánkovej hypoxémie. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov, u ktorých sa prejaví CSA, zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Kodeín môže spôsobiť dysfunkciu a kŕč Oddiho zvierača, čím sa zvyšuje riziko príznakov žlčových ciest a pankreatitídy. Preto sa musí CETAFEN RAPID podávať s opatrnosťou pacientom s pankreatitídou a ochoreniami žlčových ciest.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 419 mg sodíka v jednej šumivej tablete, čo zodpovedá 21 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

Tento liek má vysoký obsah sodíka. Toto sa má brať do úvahy najmä u ľudí na diéte s nízkym obsahom soli.

Tento liek obsahuje 100 mg sorbitolu v každej šumivej tablete. Je potrebné vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Pacienti s dedičnou intoleranciou fruktózy (HFI) nemajú užívať/dostávať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Paracetamol

Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže zvýšiť metoklopramid alebo domperidón a môže znížiť kolestýramín. Kolestýramín sa nemá podávať do jednej hodiny po užití paracetamolu.

Antikoagulačný účinok warfarínu a iných kumarínov môže byť zvýšený dlhodobým pravidelným denným užívaním paracetamolu so zvýšeným rizikom krvácania; príležitostné dávky nemajú žiadny významný účinok.

Použitie liekov, ktoré indukujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako sú antikonvulzíva a perorálne antikoncepčné steroidy, môže zvýšiť rozsah metabolizmu paracetamolu, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií lieku a rýchlejšiu rýchlosť eliminácie.

Lieky, ktoré indukujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako sú alkohol a barbituráty, môžu zvýšiť hepatotoxicitu paracetamolu, najmä po predávkovaní.

V prípade súbežnej liečby probenecidom sa má dávka paracetamolu znížiť, pretože probenecid znižuje klírens paracetamolu o 50 %, pretože zabráňuje konjugácii paracetamolu s kyselinou glukurónovou.

Paracetamol môže ovplyvniť polčas chloramfenikolu. Zdá sa, že chýbajú dôkazy o klinicky relevantnej interakcii. Hoci nie je potrebné žiadne rutinné monitorovanie, je dôležité mať na pamäti túto potenciálnu interakciu pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov, najmä u podvyživených pacientov.

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

Kodeín

Opiátové analgetiká môžu interagovať s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) a viesť k serotonínovému syndrómu. Zatiaľ čo dôkazy o interakcii s kodeínom sú obmedzené, odporúča sa, aby sa liek neužíval súčasne alebo do dvoch týždňov po ukončení liečby IMAO. Účinok látok tlmiacich CNS (vrátane alkoholu) môže byť zosilnený kodeínom.

Kodeín môže antagonizovať účinky metoklopramidu a domperidónu na gastrointestinálnu motilitu. Súbežné užívanie antimuskarínik alebo liekov s antimuskarínovým účinkom môže viesť k zvýšenému riziku ťažkej zápchy, ktorá môže viesť k paralytickému ileu a/alebo retencii moču.

Chinidín môže inhibovať analgetický účinok kodeínu.

Kodeín môže oddialiť absorpciu mexiletínu a tak znížiť jeho antiarytmický účinok. Cimetidín inhibuje metabolizmus opioidných analgetík, čo vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií.

Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmivého účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie CETAFENU RAPID s gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbkej sedácii, kóme alebo smrti (pozri časť 4.4).

Kofeín

Kofeín, stimulant CNS, má antagonistický účinok na pôsobenie sedatív a trankvilizérov. Kofeín môže zvýšiť tachykardiálny účinok niektorých dekongestantov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Paracetamol

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách nenaznačuje malformačnú ani feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* ukazujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol sa môže užívať počas gravidity, má sa však užívať v najnižšej účinnej dávke počas čo najkratšej doby a s najnižšou možnou frekvenciou.

Kodeín

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití kodeínu počas gravidity u ľudí. Opiáty prechádzajú placentou. Opioidné analgetiká môžu potlačiť novorodenecké dýchanie a spôsobiť abstinenčné účinky u novorodencov závislých matiek.

Kofeín

Existujú dôkazy, že dlhodobý príjem vysokých množstiev kofeínu môže u tehotných žien viesť k spontánnemu potratu alebo predčasnému pôrodu. Predklinické štúdie preukázali reprodukčnú toxicitu pri veľmi vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Tento liek sa má používať len vtedy, keď je to nevyhnutne potrebné.

Dojčenie

Tento liek je kontraindikovaný u žien 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 je však pacientka ultrarýchlym metabolizérom CYP2D6, môžu byť v materskom mlieku prítomné vyššie hladiny aktívneho metabolitu, morfinu, čo môže u dojčťa vo veľmi zriedkavých prípadoch viesť k príznakom opiátovej toxicity, ktorá môže byť smrteľná.

Paracetamol a kofeín sa vylučujú do materského mlieka, ale v množstvách, ktoré nie sú klinicky významné. Hoci u dojčených detí nebola pozorovaná významná toxicita kofeínu, kofeín môže mať na dojča stimulačný účinok.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve paracetamolu, kodeínu a kofeínu na fertilitu.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba upozorniť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sú postihnutí ospalosťou.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti z historických dát z klinických skúšaní sú jednak málo časté, a tiež z malého množstva expozícií u pacientov. V súlade s tým, v tabuľke nižšie sú uvedené účinky hlásené z rozsiahlych skúseností po uvedení na trh pri terapeutickej/označenej dávke a považované za odpovedajúce podľa systému orgánových tried a frekvencie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencie nežiaducich udalostí boli odhadnuté zo spontánnych hlásení získaných prostredníctvom dát po uvedení na trh a považujú sa za veľmi zriedkavé.

Paracetamol

Systém orgánových tried	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Trombocytopénia Agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Anafylaxia
	Veľmi zriedkavé	Alergie (okrem angioedému)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus u pacientov senzitívnych na aspirín alebo iné NSAID
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Kožné reakcie z precitlivenosti vrátane vyrážok, svrbenia, potenia, purpury, urtikárie a angioedému
	Veľmi zriedkavé	Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií: toxická epidermálna nekrolýza (TEN), liekmi vyvolaná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP)
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Sterilná pyúria (zakalený moč)
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

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.

Kofeín

Systém orgánových tried	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy nervového systému	Neznáme	Závrat, bolesť hlavy, triaška
Psychické poruchy	Neznáme	Nervozita, podráždenosť

Keď sa odporúčaný režim dávkovania paracetamolu – kofeínu - kodeínu skombinuje s príjmom kofeínu v potrave, výsledná vyššia dávka kofeínu môže zvýšiť potenciál nežiaducich účinkov súvisiacich s kofeínom, ako je nespavosť, nepokoj, úzkosť, podráždenosť, bolesti hlavy, gastrointestinálne poruchy a palpitácie.

Kodeín

Nežiaduce reakcie zistené počas užívania po uvedení na trh sú uvedené nižšie podľa systému orgánových tried. Frekvencia týchto reakcií nie je známa.

Systém orgánových tried	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Psychiatrické poruchy	Neznáme	Drogová závislosť sa môže vyskytnúť po dlhodobom používaní kodeínu vo vysokých dávkach
	Zriedkavé	Halucinácie, nočné mory a nepokoj
Poruchy nervového systému	Neznáme	Závrat, zhoršenie bolesti hlavy pri dlhodobom používaní, ospalosť
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané alebo dvojité videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Palpitácie
Poruchy ciev	Neznáme	Sčervenenie tváre, posturálna hypotenzia
Gastrointestinálne poruchy	Neznáme	Zápcha, nauzea, vracanie, dyspepsia, sucho v ústach, pankreatitída vrátane akútnej pankreatitídy u pacientov s cholecystektómiou v anamnéze
	Zriedkavé	Žalúdočné krče
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Svrbenie, potenie
	Neznáme	Alergické reakcie (svrbenie, kožná vyrážka, edém tváre)
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Ťažkosti s močením (dyzúria, zvýšená frekvencia, zníženie množstva)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Dysfunkcia Oddiho zvierača

Drogová závislosť

Opakované užívanie lieku CETAFEN RAPID môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania 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

Symptómy a prejavy

Predávkovanie paracetamolom môže spôsobiť zlyhanie pečene. Požitie viac ako 140 mg paracetamolu na kg telesnej hmotnosti (9 g paracetamolu u 60 kg jedinca) môže spôsobiť vážne poškodenie pečene. Poškodenie pečene (preukázané zvýšením hladín plazmatických transamináz) môže byť zjavné medzi 8 a 36 hodinami po predávkovaní. Biochemický dôkaz maximálneho poškodenia sa však nemusí dosiahnuť skôr ako 72 – 96 hodín po požití nadmernej dávky.

Príznaky predávkovania paracetamolom počas prvých 24 hodín môžu zahŕňať bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexiu a bolesť brucha. Môžu sa vyskytnúť abnormality metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene progredovať do encefalopatie, kómy a smrti. K poškodeniu pečene dochádza, keď sa nadmerné množstvo toxického metabolitu (zvyčajne adekvátne detoxikovaného glutatiónom pri požití normálnych dávok paracetamolu) ireverzibilne naviaže na tkanivo pečene. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou sa môže vyvinúť aj pri absencii závažného poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

Liečba

V prípade predávkovania je potrebná okamžitá lekárska pomoc (ak je to možné v nemocnici), a to aj v prípade, že neexistujú žiadne významné skoré príznaky. Po život ohrozujúcom predávkovaní nemusia byť žiadne skoré príznaky.

Intravenózne N-acetylcysteín (NAC) je účinný, ak sa začne do 8 hodín od predávkovania. Po tomto čase účinnosť postupne klesá, ale NAC môže poskytnúť určitý prínos až do 24 hodín a možno aj po ňom. Perorálny metionín je tiež účinný za predpokladu, že sa podá do 10 až 12 hodín od predávkovania. Ak dávka požitého paracetamolu presiahne 12 g alebo 150 mg/kg, podľa toho, ktorá hodnota je menšia, treba zvážiť podanie aktívneho uhlia a zákrok možno vykonať do 1 hodiny od predávkovania. Existuje len málo dôkazov o tom, že vykonanie výplachu žalúdka bude prospešné pre pacienta, u ktorého je známe, že paracetamol bol jedinou požitou látkou.

Kodeín

Účinky predávkovania kodeínom sú zahrnuté pod závažnú pečeneňovú toxicitu spôsobenú predávkovaním paracetamolom. Pri predávkovaní je potrebná okamžitá lekárska starostlivosť, a to aj v prípade, keď príznaky nie sú prítomné.

Symptómy a prejavy

Predávkovanie kodeínom je v prvej fáze charakteristické nevoľnosťou a vracaním. Akútna depresia dychového centra môže spôsobiť cyanózu, pomalšie dýchanie, ospalosť, ataxiu a zriedkavejšie pľúcny edém. Môžu sa tiež objaviť respiračné pauzy, mióza, kŕče, kolaps a zadržiavanie moču. Boli tiež pozorované prejavy uvoľňovania histamínu.

Liečba

Majú sa zahŕňať všeobecné symptomatické a podporné opatrenia, vrátane zabezpečenia priechodnosti dýchacích ciest a monitorovania vitálnych funkcií až do stabilného stavu. Do jednej hodiny od predávkovania dávkou vyššou ako 350 mg kodeínu u dospelých pacientov alebo viac ako 5 mg/kg kodeínu u dieťaťa zvažte podanie aktívneho uhlia. V prípade kómy alebo respiračnej depresie podajte naloxón. Pacienta je potrebné sledovať ešte po dobu najmenej štyroch hodín po požití alebo osem hodín pri formách s predĺženým uvoľňovaním.

Kofeín

Symptómy a prejavy

Predávkovanie kofeínom môže mať za následok bolesť v epigastriu, vracanie, diurézu, tachykardiu alebo srdcovú arytmiu, stimuláciu CNS (nervozita, nepokoj, vzrušenie, nervozita, tras a kŕče). Je potrebné poznamenať, že ak sa pri tomto produkte vyskytnú klinicky významné príznaky predávkovania kofeínom, požité množstvo bude spojené so závažnou toxicitou pečene súvisiacou s paracetamolom.

Liečba

Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum, ale môžu sa použiť podporné opatrenia, ako sú antagonisty beta adrenoreceptorov na zvrátenie kardiotoxických účinkov.

Hydrogenuhlíčan sodný

Očakáva sa, že vysoké dávky hydrogenuhlíčitanu sodného vyvolajú gastrointestinálne symptómy vrátane grgania a nevoľnosti. Okrem toho môžu vysoké dávky hydrogenuhlíčitanu sodného spôsobiť hypernatriémiu, majú byť monitorované elektrolyty a pacientov treba podľa toho liečiť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: *Analgetiká, Opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami*
ATC kód: N02AJ06

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum.

Kodeín je centrálné pôsobiace slabé analgetikum. Kodeín pôsobí prostredníctvom μ opioidných receptorov, hoci kodeín má nízku afinitu k týmto receptorom a jeho analgetický účinok je spôsobený jeho premenou na morfin. Kodeín, najmä v kombinácii s inými analgetikami, ako je paracetamol, sa ukázal ako účinný pri akútnej nociceptívnej bolesti.

Kofeín je silný stimulátor CNS.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Je relatívne rovnomerne distribuovaný vo väčšine telesných tekutín a vykazuje variabilnú väzbu na proteíny. Vylučovanie prebieha takmer úplne obličkami vo forme konjugovaných metabolitov.

Kofeín sa po perorálnom podaní ľahko absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do jednej hodiny a plazmatický polčas je približne 3,5 hodiny. 65 – 80 % podaného kofeínu sa vylučuje močom ako l-metyl močová kyselina a l-metylxantín.

Kodeínium-fosfát sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva a je široko distribuovaný. Asi 86 % sa vylúči močom za 24 hodín; 40 – 70 % je voľný alebo konjugovaný kodeín, 5 – 15 % je voľný alebo konjugovaný morfin a 10 – 20 % je voľný alebo konjugovaný norkodeín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kodeín a kofeín, jednotlivo aj v kombinácii, majú dobre popísaný bezpečnostný profil. Neexistujú žiadne relevantné predklinické údaje pre predpisujúceho lekára, ktoré by dopĺňali údaje už zahrnuté v ostatných častiach SPC.

Pre paracetamol nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina citrónová (E 330)
Sorbitol (E 420)
Hydrogenuhličitan sodný (E 500 (II))
Povidón (E 1201)
Simetikón
Uhličitan sodný, bezvodý (E 500 (I))
Sacharín, sodná soľ (E 954)
Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papier/PE/Alu/Surlyn (kopolymér kyseliny metakrylovej, eténu a materiálu s obsahom zinku) strip.
Veľkosť balenia 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24 šumivých tabliet nie je viazaných na lekárske predpis.
Veľkosť balenia 32, 40, 60 alebo 80 šumivých tabliet je viazaných na lekárske predpis.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne špeciálne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0011/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026