

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Korylan

325 mg/28,73 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 325 mg paracetamolu a 28,73 mg hemihydrát kodeínium-fosfátu (čo zodpovedá 21,17 mg kodeínu).

Pomocné látky so známym účinkom: jedna tableta obsahuje maximálne 1,204 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele okrúhle ploché tablety s deliacou ryhou a priemerom 12 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Korylan je indikovaný na tlmenie akútnej stredne silnej až silnej bolesti (pooperačných bolestí, bolesti zubov, hlavy, bolesti svalov alebo kĺbov nezápalovej etiológie, menštruačné bolesti) u pacientov starších ako 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Dospelí

U dospelých sa podávajú 1 – 2 tablety podľa potreby niekoľkokrát denne (v najmenej 4-hodinových intervaloch). Najvyššia denná dávka je 10 tabliet.

Maximálna denná dávka paracetamolu nesmie presiahnuť 4 g.

Pediatrická populácia

Dospievajúci vo veku 12 až 18 rokov

Dospievajúcim vo veku 12 až 18 rokov sa podáva 1 až 2 tablety v najmenej 6 hodinových intervaloch. Najvyššia denná dávka je 8 tabliet.

Odporúčaná dávka sa vzťahuje k odporúčanej dávke paracetamolu 10 až 15 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčané dávkovanie je potrebné znížiť pri telesnej hmotnosti pod 40 kg. Uvedená maximálna dávka sa nesmie za žiadnych okolností prekročiť pre riziko toxicity a bez ohľadu na telesnú hmotnosť. Použitie Korylanu sa neodporúča u dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov s poškodením respiračných funkcií (pozri časť 4.4).

Deti vo veku do 12 rokov

Korylan je kontraindikovaný u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých, ak je to potrebné, dávku je možné znížiť (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Pri poruchách funkcie pečene alebo obličiek je nutné znížiť dávku alebo predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami. Korylan je kontraindikovaný pri akútnom zlyhaní pečene a závažnej poruche funkcie pečene.

Pri poruchách funkcie obličiek možno podať maximálne 1 tabletu s odstupom najmenej 6 – 8 hodín od predchádzajúcej dávky (pozri časť 4.3 a 4.8). Vzhľadom na obsah kodeínu sa Korylan neodporúča u pacientov pri renálnom štádiu 4 a 5 a u pacientov na dialýze.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú celé, nerozhryznuté a musia sa zapíť dostatočným množstvom vody. Užitie po jedle môže viesť k oneskorenému nástupu účinku.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby Korylanom 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 znížovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri nedostatočnej kontrole bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

Liek nie je určený na dlhodobé podávanie (nad 10 dní).

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

Korylan je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pri akútnom zlyhaní a ochoreniach pečene, pri závažnej poruche funkcie pečene;
- pri akútnej respiračnej depresii, bronchiálnej astme v akútnej fáze;
- pri poraneniach hlavy, stavoch so zvýšeným vnútrolebečným tlakom;
- pri paralytickom ileu a pri riziku rozvoja paralytického ileu;
- spolu s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.5);
- počas dojčenia (pozri časť 4.6);
- u všetkých pediatrických pacientov (od 0 až 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 pacientov, ktorí majú ultrarýchly CYP2D6 metabolizmus;
- pri obštrukčnej chorobe pľúc;
- pri ťažkom produktívnom kašľaní, najmä pri neskorom štádiu chronickej obštrukčnej chorobe pľúc;
- pri akútnom alkoholizme;
- pri pseudomembranóznej kolitíde a hnačkách spôsobených intoxikáciou;
- u detí mladších ako 12 rokov vzhľadom na zvýšené riziko vzniku závažných a život ohrozujúcich nežiaducich reakcií;
- pred pôrodom alebo v prípade rizika predčasného pôrodu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Táto kombinácia sa nemá používať:

- pri ťažkých formách renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu < 10 ml/min);

- pri alkoholizme a abúze omamných a psychotropných látok;
- pri závislosti od opioidov;
- po operácii žlčových ciest;
- pri poruchách vedomia.

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

- poruchách pečeneových 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.

Zvýšená opatrnosť pri užívaní je potrebná:

- u pacientov s hemolytickou anémiou;
- pri deficite enzýmu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy;
- pri hypovolemických stavoch;
- pri srdcových arytmiách;
- pri myasténii gravis;
- pri akútnom bruchu;
- pri žlčových kameňoch a chronickej zápche;
- u pacientov, u ktorých sa stav môže zhoršiť vplyvom opioidov, najmä starším ľuďom, ktorí môžu byť citliví na ich centrálné alebo gastrointestinálne účinky;
- u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky utlmujúce činnosť CNS;
- u pacientov s hypertrofiou prostaty;
- u pacientov so zápalovou alebo obštrukčnou chorobou čriev (ako je chronická ulcerózna kolitída);
- pri nízkej rezerve glutatiónu;
- pri uretrálnej stenóze;
- u pacientov s konvulzívnou poruchou;
- pri poškodenej funkcii dýchania;
- u niektorých pacientov, napríklad u pacientov s poškodenou srdcovou, pečeneovou alebo renálnou funkciou a v prípadoch benígnej hyperplázie prostaty, stenózy uretry, adrenálnej insuficiencie (Addisonovej choroby), hypotyreózy, roztrúsenej sklerózy, ulceróznej chronickej kolitídy, ochorení žľaz a ochorení, ktoré sú prítomné so zníženou respiračnou kapacitou, ako je emfyzém, kyfaskolióza a ťažká obezita;
- pri chronickej dehydratácii a chronickej podvýžive.

Monitorovanie po dlhodobom používaní má zahŕňať krvný obraz, funkciu pečene a funkciu obličiek.

Na základe postmarketingových skúseností s užívaním paracetamolu je známe, že sa môže vyskytnúť hepatotoxicita, dokonca i pri terapeutických dávkach, pri maximálnej terapeutickej dávke (4 g/deň) alebo pri krátkodobej liečbe u pacientov bez predchádzajúcej dysfunkcie pečene.

Poškodenie pečene sa môže vyvinúť pri nižších dávkach, ak spolupôsobí alkohol alebo sú súčasne podávané induktory pečeneových enzýmov alebo iné hepatotoxické lieky (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

Kodeín môže spôsobiť ťažkú hypotenziu u jedinca, ktorého schopnosť udržať krvný tlak už bola ohrozená ochudobneným objemom krvi. Kodeín môže spôsobiť ortostatickú hypotenziu a synkopu u ambulantných pacientov. Kodeín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s obehovým šokom, pretože vazodilatácia vyvolaná liekom môže ďalej znižovať srdcovú výkonnosť a krvný tlak. Vzhľadom na zvýšené riziko nežiaducich účinkov sa má Korylan používať s opatrnosťou u slabých pacientov, pacientov s hypotenziou a šokom.

Kodeín môže vyvolať systémové uvoľňovanie histamínu.

Korylan sa má používať s opatrnosťou u pacientov s astmou. Liek je kontraindikovaný v prípade akútneho astmatického záchvatu.

Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu, najvyššie riziko nastáva u chronických alkoholikov, ktorí krátkodobo abstínujú (12 h). Počas liečby Korylanom sa nesmie konzumovať alkohol.

U pacientov so zmenami pečeňových funkcií a u pacientov dlhodobo (nad 10 dní) užívajúcich vyššie dávky paracetamolu sa odporúča pravidelná kontrola pečeňových testov.

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej 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 pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

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

Pri dlhšom užívaní vysokých dávok paracetamolu, ktoré nezodpovedá 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.

Počas terapie perorálnymi antikoagulanciami a pri súčasnom dlhodobom podávaní vyšších dávok paracetamolu, najmä v kombinácii s dextropropoxyfénom či kodeínom, je nutná kontrola protrombínového času (pozri časť 4.5).

CYP2D6 metabolizmus

Kodeín je pečeňovým enzýmom CYP2D6 metabolizovaný na morfin, jeho aktívny metabolit. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo ho nemá vôbec, požadovaný analgetický účinok sa nedosiahne. Odhady naznačujú, že tento nedostatok CYP2D6 má až 7 % populácie kaukazskej rasy. Ak však má pacient nadmerný či ultrarýchly CYP2D6 metabolizmus, má tiež zvýšené riziko rozvoja nežiaducich účinkov opiátovej toxicity aj pri bežne predpísovaných dávkach. U týchto pacientov dochádza k rýchlej premene kodeínu na morfin, čo vedie k vyšším než očakávaným hladinám morfinu v sére. Medzi zvyčajné príznaky opiátovej toxicity patria zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, malé zreničky, nauzea, vracanie, zápcha a nechutenstvo. V závažných prípadoch tu môžu patriť príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu byť život ohrozujúce a veľmi zriedkavo aj smrteľné. Odhady prevalencie ultrarýchleho metabolizmu v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

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

Riziko súbežného používania opioidov a benzodiazepínov

Súbežné používanie opioidov, vrátane kodeínu, s benzodiazepínmi môže spôsobiť útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká treba predpisovať súbežné používanie opioidov a benzodiazepínov len pacientom, u ktorých nie je možná iná vhodná alternatívna liečba.

Ak sa prijme rozhodnutie predpísať kodeín súbežne s benzodiazepínmi, majú sa predpísať najnižšie účinné dávky a minimálna dĺžka takého súbežného používania a dôkladne sledovať pacientov, pokiaľ ide o prejavy a príznaky útlu a respiračnej depresie (pozri časť 4.5).

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

Riziko spojené so súbežným používaním opioidov a alkoholu

Súbežné používanie opioidov, vrátane kodeínu, s alkoholom môže spôsobiť útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Súbežné používanie s alkoholom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pooperačné použitie u detí

V publikovanej literatúre existujú informácie o tom, že podanie kodeínu deťom po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii z dôvodu obštrukčného spánkového 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 morfín buď ultrarýchlo alebo nadmerne.

Deti s poruchou funkcie dýchania

Použitie kodeínu sa neodporúča u detí, u ktorých môže byť porucha funkcie dýchania, vrátane neurosvalových ochorení, závažných ochorení srdca či dýchacieho systému, infekcií horných dýchacích ciest či pľúc, mnohopočetných poranení alebo rozsiahlych chirurgických zákrokov. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky morfinovej toxicity.

Liečba Korylanom sa má používať len po starostlivom zvážení rizík a prínosov v prípade: Podmienky so zvýšeným intrakraniálnym tlakom a traumou hlavy. Kodeín môže zvýšiť tlak cerebrospinálnej tekutiny a môže zvýšiť účinok tlmenia dýchania. Podobne ako iné narkotiká spôsobuje nežiaduce reakcie, ktoré môžu zakrývať klinický priebeh pacientov s poranením hlavy.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Korylan, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie Korylanu môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie Korylanu 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 Korylanom 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 objavujú, 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.

Pri náhlom vysadení vysokých dávok analgetík užívaných dlhodobo, 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 užívať bez konzultácie s lekárom.

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.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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.

Závažné kožné nežiaduce účinky

Pri užívaní liekov s obsahom paracetamolu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a príznakoch a musia byť starostlivo sledovaní, či sa u nich nevyskytujú kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky SJS a TEN (napr. progresívna kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), pacienti musia okamžite prestať užívať Korylan a vyhľadať lekársku pomoc.

Starší pacienti

Starší ľudia môžu byť citlivejší na účinky tohto lieku, najmä na respiračnú depresiu; sú tiež náchylnejší k hypertrofii, prostatickej obštrukcii a poškodeniu obličiek súvisiacej s vekom a majú vyššiu pravdepodobnosť nežiaducich účinkov v dôsledku retencie moču vyvolanej opioidmi.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Paracetamol

Riziko toxicity paracetamolu môže byť zvýšené u pacientov liečených ďalšími potenciálne hepatotoxickými liekmi alebo liekmi, ktoré spôsobujú indukciu pečenej mikrozomálnych enzýmov ako sú niektoré antiepileptiká (okrem iných fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, topiramát), rifampicín a alkohol. Výsledkom indukovaného metabolizmu je zvýšená produkcia hepatotoxického oxidačného metabolitu paracetamolu. Hepatotoxicita sa vyskytne, ak tento metabolit prekročí normálnu väzobnú kapacitu glutatiónu. Rovnako pri súbežnom užívaní s hypnotikami, barbiturátmi, inhibítormi MAO, tricyklickými antidepresívami, ľubovníkom bodkovaným môžu inak neškodné dávky paracetamolu spôsobiť poruchy funkcie pečene. Kombinácia týchto liekov s paracetamolom sa má používať s opatnosťou. Možno bude potrebné zníženie dennej dávky paracetamolu.

Pôsobenie kolestyramínu môže viesť k redukcii absorpcie paracetamolu, pokiaľ metoklopramid a domperidón môžu absorpciu paracetamolu urýchľovať. Kombinácia sa má používať s časovým odstupom (paracetamol by sa mal podať aspoň 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po užití kolestyramínu).

Pri kombinácii s chloramfenikolom môže dôjsť k zreteľnému spomaleniu jeho vylučovania spojenému so zvýšením toxicity. Niektoré štúdie túto interakciu nepreukázali. Napriek tomu sa má kombinácia používať s opatnosťou.

Súbežné podávanie paracetamolu a izoniazidu vedie k zníženiu klírensu paracetamolu a zvyšuje riziko predávkovania paracetamolom. Kombinácia sa má používať opatrne a môže byť potrebné zníženie dávky paracetamolu.

Metirapón inhibuje glukuronidáciu paracetamolu a môže potenciovat toxicitu paracetamolu. Kombinácia s paracetamolom sa má používať s opatnosťou.

Probenecid inhibuje glukuronidáciu paracetamolu a môže potenciovat toxicitu paracetamolu. Kombinácia s paracetamolom sa má používať s opatnosťou.

Dlhodobé pravidelné denné užívanie paracetamolu môže zvyšovať antikoagulačný účinok warfarínu a iných kumarínov so zvýšeným rizikom krvácania: príležitostné dávky nemajú žiadny významný

účinkov. Je potrebné monitorovať príslušnú koaguláciu (protrombínový čas) a komplikácie zo zvýšenej krvácanosti.

Podávanie aktívneho uhlia môže znížiť absorpciu iných požitých liekov (vrátane paracetamolu). V prípade akútnej otravy paracetamolom sa má podať aktívne uhlie na zníženie absorpčnej dávky. Ak zníženie absorpcie paracetamolu nie je určené, malo by sa podať 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní paracetamolu.

Lieky, ktoré indukujú methemoglobinémiu, môžu zvýšiť riziko predávkovania paracetamolom. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

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

Pri súčasnom podávaní paracetamolu a lamotrigínu bolo hlásené zníženie účinnosti lamotrigínu pri zvýšení jeho pečenevého klírensu. Kombinácia sa má používať s opatnosťou a má sa sledovať účinok lamotrigínu.

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

Súčasné dlhodobé podávanie paracetamolu a NSAID (predovšetkým kyseliny acetylsalicylovej) vo vyšších dávkach zvyšuje riziko analgetickej nefropatie a ďalších renálnych nežiaducich účinkov. Tento liek nie je určený na dlhodobé podávanie.

Perorálne kontraceptíva môžu zvyšovať klírens paracetamolu. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Chelatačná živica môže znížiť intestinálnu absorpciu paracetamolu a potenciálne môže znížiť jeho účinnosť, ak sa užíva súčasne. Odporúčaný odstup po ich podaní je zvyčajne 4 až 6 hodín.

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

Paracetamol môže interferovať s metabolizmom busulfánu (pravdepodobné zníženie eliminácie busulfánu). Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Pri terapeutických dávkach paracetamolu nie je interakcia s fajčením tabaku považovaná za klinicky významnú. Avšak tabakový dym môže zvýšiť hepatotoxicitu v prípade predávkovania paracetamolom.

Paracetamol môže ovplyvniť hodnoty nasledujúcich analytických stanovení. V krvi sa môže prejaviť ako zvýšenie (biologické) transamináz (ALT a AST), alkalickej fosfatázy, amoniaku, bilirubínu, kreatinínu, laktátdehydrogenázy (LDH) a močoviny; zvýšenie (interferencia s testom) glukózy, teofylínu a kyseliny močovej. Takisto aj ako nárast protrombínového času (u pacientov na udržiavacej liečbe warfarínom, ale bez klinického významu) a redukcia (interakcia s testom) glukózy pri použití oxidázoperoxidázovej metódy. V moči sa môže objaviť falošné zvýšenie metadrenalínu a kyseliny močovej. Pri stanovovaní 5-hydroxyindolactovej kyseliny (5-HIAA) v moči môže paracetamol spôsobiť falošne pozitívne výsledky kvalitatívnych skríningových testov používajúcich ako činidlo nitrózonaftol. Kvantitatívny test nie je ovplyvnený. Pri bentiromidovom teste pre hodnotenie dysfunkcie pankreasu je paracetamol, rovnako ako bentiromid, metabolizovaný na arylamíny, a tým je zdanlivé množstvo detekovanej paraaminobenzoovej kyseliny (PABA) zvýšené. Odporúča sa, aby bolo podávanie paracetamolu ukončené minimálne 3 dni pred podaním bentiromidu.

Kodeín

Korylan je kontraindikovaný u pacientov súčasne liečených (alebo ešte v priebehu 2 týždňov po ukončení liečby) inhibítormi monoaminoxidázy kvôli riziku hypertenznej krízy (pozri časť 4.3).

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

Súčasné podávanie kodeínu s inými liekmi s hypotenzívnym účinkom môže ďalej zvyšovať riziko hypotenzie. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Látky s tlmiacim účinkom na CNS

Súčasné užívanie Korylanu spolu s látkami s tlmiacim účinkom na CNS ako sú sedatíva, (napr. benzodiazepíny alebo im podobné látky), hypnotiká, opioidy, antihistaminiká, neuroleptiká, anxiolytiká, antidepresíva alebo alkohol, zvyšujú riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti, z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Je nutné obmedziť dávku a dĺžku trvania ich súčasného užívania (viď časť 4.4). Súčasné užívanie s alkoholom sa neodporúča (viď časť 4.4).

Súbežné používanie Korylanu s gabapentinoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť (pozri časť 4.4).

Antiperistaltické antidiarioické lieky

Súčasné užívanie kodeínu s antiperistaltickými antidiarioickými liekmi môže zvýšiť riziko ťažkej zápchy. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Súčasné použitie kodeínu s analógmi somatostatínu (napr. lanreotid alebo oktreotid) môže spôsobiť aditívnu zápchu a predĺženie gastrointestinálneho tranzitu. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Iné opioidy

Súčasné použitie kodeínu s inými opiátovými agonistami či čiastočnými agonistami (napr. buprenorfinom) môže viesť k zosilneniu alebo vyššiemu výskytu nežiaducich účinkov typických pre opiáty, ako sú dychová depresia, pokles krvného tlaku alebo zápcha.

Súčasné použitie kodeínu s opiátovými antagonistami naopak môže u osôb závislých od opiátov viesť k abstinenčným príznakom, napr. k nevoľnosti, vracaniu, kŕčom alebo zvýšeniu krvného tlaku.

Anticholinergiká

Súbežné podávanie kodeínu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeniu anticholinergických nežiaducich účinkov. Vzniká riziko retencie moču a/alebo ťažkej zápchy, čo môže viesť k paralytickému ileu. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Interakcie s CYP2D6

Lieky inhibujúce metabolizmus CYP2D6 (ako je SSRI, paroxetín, fluoxetín, tricyklické antidepresíva, chinidín alebo cimetidín) môžu znižovať účinky kodeínu. Interakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u extenzívnych alebo ultrarapidových metabolizátorov CYP2D6. Odozva kodeínu u pacientov užívajúcich silné inhibítory sa má monitorovať a má sa zvážiť alternatívna liečba. Induktory CYP2D6 (ako je rifampicín, dexametazón) môžu zvýšiť účinky kodeínu - to je dôležité najmä pre extenzívnych a ultrarýchlych metabolizátorov, pre ktorých je kodeín kontraindikovaný. Centrálné účinky kodeínu by sa mali monitorovať a má sa zvážiť zníženie dávky.

Interakcie s CYP3A4

Inhibítory CYP3A4: Súčasné podávanie kodeínu s inhibítormi CYP3A4 (ako je ketokonazol, klaritromycín, inhibítory proteázy, amiodarón alebo ciprofloxacín) môže zvýšiť kodeínový účinok vrátane nežiaducich účinkov. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

Induktory CYP3A4: Súčasné podávanie kodeínu s induktormi CYP3A4 (ako sú rifampin, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín) môže znižovať účinok kodeínu. Kombinácia sa má používať s opatnosťou, a ak sa zistí nedostatočný klinický účinok, má sa zvoliť iné analgetikum.

Použitie kodeínu a iných opioidov môže interferovať s niektorými laboratórnymi testami (napr. plazmatická amyláza, lipáza, bilirubín, štúdie vyprázdňovania žalúdka a hepatobiliárne zobrazovanie).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Z preventívnych dôvodov sa užívanie Korylanu počas tehotenstva neodporúča.

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.

Paracetamol a kodeín prechádzajú placentárnou bariérou.

Štúdie vykonané na dvojiciach matka – dieťa nezistili žiadne známky prípadnej súvislosti medzi použitím paracetamolu počas prvých 3 až 4 mesiacov gravidity a výskytom vývojových anomálií. Veľký počet údajov u tehotných žien užívajúcich paracetamol naznačuje, že nedochádza k malformačnej, ani plodovej/neonatólnej toxicite. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Paracetamol môže byť používaný počas tehotenstva, ak je klinicky potrebný, avšak má byť použitá najnižšia efektívna dávka počas najkratšej možnej doby a najnižšej možnej frekvencie.

Existujú údaje, naznačujúce zvýšenie rizika rôznych vrodených väd pri užívaní kodeínu počas tehotenstva, avšak konkrétne riziko nebolo doteraz potvrdené. Pokiaľ je to možné, je lepšie sa podávaní kodeínu predovšetkým počas 1. trimestra tehotenstva vyvarovať. V prípade, že nie sú analgetiká ako paracetamol alebo NSAID dostatočné na tlmenie bolesti, opioidy by mali byť v ktorejkoľvek fáze tehotenstva užívané iba v čo najnižších účinných dávkach, počas čo najkratšej možnej doby a s čo najnižšou frekvenciou.

Kodeín môže vyvolať respiračnú depresiu a abstinenčný syndróm u novorodencov narodených ženám, ktoré v priebehu tretieho trimestra gravidity užívali kodeín. V rámci preventívnych opatrení je treba vyvarovať sa používania Korylanu počas tretieho trimestra tehotenstva a počas pôrodu. Korylan je z rovnakých dôvodov kontraindikovaný aj v prípade rizika predčasného pôrodu.

Dojčenie

Počas dojčenia je Korylan kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Údaje o užívaní kombinácie paracetamolu a kodeínu počas dojčenia nie sú k dispozícii.

Samotný paracetamol možno počas dojčenia užívať v bežne odporúčaných dávkach. Dojčatá dostávajú v mlieku len veľmi nízke dávky. Až doposiaľ je známy len jediný prípad nežiaduceho účinku u dojčatá – výskyt vyrážky.

Kodeín sa nesmie užívať počas dojčenia.

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 ultrarýchly CYP2D6 metabolizmus, môžu byť v materskom mlieku prítomné vyššie hladiny aktívneho metabolitu, morfinu, čo môže u dojčatá vo veľmi zriedkavých prípadoch viesť k príznakom opiátovej toxicity, ktorá môže byť smrteľná.

Fertilita

V pokusoch na zvieratách vysoké dávky paracetamolu spôsobovali testikulárnu atrofiu a inhibíciu spermatogenézy. Preto je potrebné u mužov liečených na zníženu plodnosť zvážiť vhodnosť liečby Korylanom.

U samíc testovaných zvierat bola po podaní paracetamolu pozorovaná znížená početnosť implantácie po oplodnení. Štúdie na zvieratách taktiež naznačujú, že podávanie paracetamolu gravidným samiciam môže mať negatívny vplyv na reprodukčnú kapacitu ich potomstva oboch pohlaví.

Chronické užívanie opioidov vrátane kodeínu môže mať za následok zníženie plodnosti u žien aj u mužov. Nie je známe, či sú tieto nežiaduce účinky na plodnosť zvrátané.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Korylan môže aj pri užívaní podľa odporúčania viesť k takému ovplyvneniu reakčnej schopnosti, že dôjde k nepriaznivému ovplyvneniu schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Platí to vo zvýšenej miere pri súčasnej konzumácii alkoholu alebo súčasnom užívaní liekov s centrálnymi účinkami.

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 ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Typ nežiaduceho účinku
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	trombocytopénia, leukocytopénia, pancytopenia (ojedinelé prípady), neutropénia
	Neznáme	agranulocytóza, hemolytická anémia (najmä u pacientov s deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy)
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	reakcie z precitlivenosti ako angioedém, dýchavičnosť, návaly potu, nevoľnosť, pokles krvného tlaku až šok (ojedinelé prípady)
	Neznáme	anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou
Poruchy nervového systému	Časté	únava, závraty, ľahké bolesti hlavy
	Menej časté	poruchy spánku
	Veľmi zriedkavé	útlm dychových funkcií (pri vyšších dávkach alebo u pacientov so zvýšeným vnútrolebečným tlakom alebo poranením hlavy) eufória/dysfória (pri vysokých dávkach) zhoršenie vizuálnej motorickej koordinácie (pri vyšších dávkach)
Poruchy oka	Zriedkavé	poruchy videnia/mióza (pri vysokých dávkach)
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	tinnitus
Poruchy ciev	Časté	pokles krvného tlaku, synkopa (pri užití vysokých dávok)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	dýchavičnosť
	Veľmi zriedkavé	edém pľúc (pri vysokých dávkach, najmä u osôb s poruchou funkcie pľúc)
	Neznáme	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nevoľnosť, vracanie (najmä na začiatku liečby), zápcha
	Zriedkavé	sucho v ústach

Poruchy pečene a žľových ciest	Neznáme	cytolytická hepatitída, ktorá môže viesť k akútnemu zlyhaniu pečene, dysfunkcia Oddiho zvierača
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	pruritus, sčervenenie kože, žihľavka (urtikária)
	Zriedkavé	alergické exantémy
	Veľmi zriedkavé	erytém, žihľavka, vyrážka *toxická epidermálna nekrolýza (TEN), *Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), *akútna generalizovaná exantematózná pustulóza, *fixný liekový exantém

* Boli hlásené ako veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií (pozri časť 4.4).

Upozornenie

Pacienta je potrebné upozorniť, aby pri prvých náznakoch reakcie z precitlivenosti liek vysadil a okamžite kontaktoval lekára.

Nie sú žiadne známky, že by užívanie fixnej kombinácie viedlo pri dodržaní zodpovedajúcich pokynov ku kvantitatívnej alebo kvalitatívnej zmene účinkov oboch zložiek známych pri ich samostatnom užívaní, alebo k rozšíreniu ich spektra.

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 Korylanu 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

Príznaky a liečba predávkovania Korylanom (kombinácia paracetamolu a kodeínu) zodpovedajú príznakom a možnostiam liečby pri intoxikácii jednotlivými zložkami lieku.

Paracetamol

Príznaky intoxikácie

Prejavy intoxikácie po užití nadmerne vysokých dávok paracetamolu sa objavujú s latenciou 24 – 48 hodín. Predávkovanie paracetamolom môže vyvolať pečennú cytolýzu, ktorá môže viesť k hepatocelulárnej nedostatočnosti, gastrointestinálnemu krvácaniu, metabolickej acidóze, encefalopatii, diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, kóme a úmrtiu. Nezávisle od týchto porúch môže taktiež dôjsť k pankreatitíde, akútnemu zlyhaniu obličiek a k pancytopénii.

V 1. fáze – v priebehu prvých 24 hodín po predávkovaní paracetamolom sa zvyčajne objavujú nevoľnosť, vracanie, strata chuti do jedla, bledosť, bolesti brucha, potenie, somnolencia a celkový pocit choroby; v 2. fáze – 12 až 24 hodín po akútnom predávkovaní dochádza k zlepšeniu subjektívneho stavu, objavuje sa však zväčšenie pečene, vzostup hladín pečenných transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubínu spolu s poklesom hladiny protrombínu; v 3. fáze (od 3. dňa) sa

objavujú vysoké hodnoty transamináz, ikterus, poruchy koagulácie, hypoglykémia, prechod do pečenej kómy.

Liečba intoxikácie

- Napriek nedostatku významných včasných symptómov pacienti majú byť naliehavo poslaní do nemocnice na okamžitú lekársku pomoc.
- Liečba zahŕňa výplach, najlepšie do 4 hodín po požití.
- Odporúča sa stanovenie koncentrácie paracetamolu v plazme.
- Plazmatická koncentrácia paracetamolu sa má merať po 4 hodinách alebo neskôr po požití, (skoršie koncentrácie nie sú spoľahlivé).

Ak je podozrenie na intoxikáciu paracetamolom, je indikované intravenózne podávanie donorov SH skupiny, ako je N-acetylcysteín. Napriek tomu, že N-acetylcysteín je najúčinnjší, ak sa začne podávať počas prvých 8 hodín po požití, môže poskytnúť istý stupeň ochrany, ak sa podáva až 48 hodín po požití.

Do 1 hodiny po požití lieku je vhodné zväžiť aj liečbu aktívnym uhlím.

Ďalšie možnosti terapie intoxikácie paracetamolom sa riadia rozsahom, štádiom a klinickými príznakmi v súlade s bežnými opatreniami intenzívnej starostlivosti.

Kodeín

Príznaky intoxikácie

Typickým príznakom predávkovania kodeínom je extrémny útlm dychových funkcií. Príznaky sú do značnej miery zhodné s príznakmi otravy morfinom a sú charakterizované extrémnou somnolenciou až kómou a väčšinou sú spojené s miózou, často s nevoľnosťou, vracaním, bolesťami hlavy, stratou chuti do jedla, retenciou moču a stolice. Vyskytuje sa cyanóza, hypoxia, chladná pokožka, strata svalového tonusu kostrového svalstva a areflexia, niekedy bradykardia a pokles krvného tlaku; občas cerebrálne kŕče, predovšetkým u detí.

Liečba intoxikácie

Pri dávkach vyšších ako 2 mg kodeínu/kg telesnej hmotnosti a pri rozvoji klinických príznakov sa majú monitorovať dychové funkcie až do odznenia príznakov s pripravenosťou resuscitovať, pri absencii príznakov najmenej počas 5 hodín od požitia.

Zrušenie účinku kodeínu pri manifestnej depresii dýchania je možné dosiahnuť opioidným antagonistom, napr. naloxónom. Trvanie účinku kodeínu je dlhšie než trvanie účinku naloxónu. Podávanie naloxónu sa má opakovať na základe dýchacieho ústrojenstva a hĺbky kómy. Ak nevedie podanie naloxónu k požadovanému účinku, je potrebné zväžiť, či je diagnóza intoxikácie opioidmi správna.

Ďalej sú indikované symptomatické opatrenia, predovšetkým uloženie postihnutého do stabilizovanej polohy na boku, umelé dýchanie a liečba šoku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, prírodné ópiové alkaloidy, ATC kód: N02AA59

Paracetamol je analgeticky a antipyreticky účinná látka. Mechanizmus účinku nie je jednoznačne objasnený. Bolo preukázané, že paracetamol vedie k výrazne vyššiemu útlmu centrálnej než periférnej syntézy prostaglandínov. Ďalší účinok spočíva v oslabení pôsobenia endogénnych pyrogénov na termoregulačné centrum v hypotalame, čo koreluje s jeho antipyretickým účinkom.

Kodeín je centrálné pôsobiace slabé analgetikum. Kodeín pôsobí prostredníctvom μ -opiátových 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.

Kombinácia paracetamolu a kodeínu sa v klinických štúdiách porovnávala s rôznymi analgetikami a placebom. Fixná kombinácia bola vo všetkých prípadoch štatisticky významne účinnejšia ako placebo. Niektoré štúdie naznačujú, že analgetická účinnosť kombinácie je pri zvýšení dávok oboch zložiek vyššia než analgetická účinnosť jednotlivých liečiv v monoterapii, za predpokladu, že nie je prekročená rozumná miera rizika.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

U ľudí dochádza po perorálnom podaní paracetamolu k jeho rýchlej (maximálne koncentrácie v sére sú dosiahnuté za 0,5 – 1,5 hodiny) a úplnej absorpcii. Absolútna biologická dostupnosť je medzi 65 a 89 %. To poukazuje na 20 až 40 % efekt prvej pasáže. Užívanie nalačno je spojené so zvýšeným vstrebávaním, nemá však žiadny vplyv na biologickú dostupnosť. Pri súčasnom príjme potravy dochádza k zníženému vstrebávaniu paracetamolu a významnému poklesu jeho hladiny v plazme. Väzba na bielkoviny plazmy je nízka, môže sa však zvýšiť pri predávkovaní, úplne výnimočne však na viac než 50 %. Enzymatický metabolizmus prebieha najmä v pečeni, predovšetkým priamou konjugáciou s kyselinou glukurónovou a sírovou (55 %, resp. 35 %). Vzniká malé množstvo p-aminofenolu a N-hydroxy-derivátu, ktoré sa konvertujú na chinón-imíny netoxické pre tkanivá. Tieto sa v závislosti od dávky viažu na glutatión.

Metabolity sa vylučujú obličkami. Menej ako 5 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme. Celkový klírens je približne 350 ml/min. Polčas eliminácie z plazmy je 1,5 – 2,5 hodiny. K úplnému vylúčeniu dôjde v priebehu 24 hodín. Maximum účinku a priemerné trvanie účinku (4 – 6 hodín) približne korelujú s plazmatickou koncentráciou. Paracetamol prechádza placentárnou bariérou a prechádza do materského mlieka. Pri podaní jednej dávky 650 mg bola v mlieku nameraná priemerná koncentrácia 11 μ g/ml. U osôb starších ako 65 rokov dochádza k významnému zníženiu plazmatického klírensu kreatinínu.

Kodeín

Perorálne podaný kodeín sa rýchlo absorbuje. Relatívna biologická dostupnosť po perorálnom podaní (v porovnaní s dávkou podanou intramuskulárne) je na základe výrazného účinku prvej pasáže v pečeni len cca 54 %. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne po 1 hodine. Väzba na bielkoviny plazmy je 25 – 30 %.

Kodeín prestupuje do krvného obehu plodu. V materskom mlieku je po užití vysokých dávok dosiahnutá farmakologicky významná koncentrácia. Metabolizmus prebieha v pečeni (značná interindividuálna variabilita).

Kodeín je metabolizovaný hlavne glukuronidáciou na kodeín-6-glukuronid. Vedľajšie cesty metabolizácie zahŕňajú O-demetyláciu, ktorá vedie k morfinu, N-demetyláciu, ktorá vedie k norkodeínu a O-demetyláciu s N-demetyláciou, čo vedie k normorfinu. Morfin a norkodeín sa ďalej premieňajú na glukurokonjugáty. Polčas eliminácie je 3 – 5 hodín, pri renálnej insuficiencii sa predlžuje na 9 – 18 hodín, a je tiež pomalší u starších osôb. Nezmenený kodeín (približne 10 % kodeínu) a jeho metabolity sú vylučované prevažne močom v priebehu 48 hodín ($84,4 \pm 15,9$ %). O-demetylácia kodeínu na morfin je katalyzovaná izoenzýmami 2D6 cytochrómu P450 (CYP2D6), ktorý vykazuje genetický polymorfizmus, čo môže ovplyvniť účinnosť a toxicitu kodeínu. Genetický polymorfizmus CYP2D6 vedie k fenotypom s ultrarýchlym, rýchlym a pomalým metabolizmom.

Osobitné skupiny pacientov

Osoby s pomalým alebo ultrarýchlym metabolizmom súvisiacim s CYP2D6.

Vzhľadom na genetickú variabilitu asi u 7 % belochov nie je enzým CYP2D6 funkčný, uvádza sa, že majú pomalý metabolizmus. Vzhľadom nato, že u týchto jedincov nedochádza k tvorbe morfinu, môže

byť účinok nižší. 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 morfinu v plazme, a teda im hrozí vyššie riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s morfinom (pozri časti 4.4 a 4.6). 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 morfin-6-glukuronidu. Genetická variabilita so zreteľom na CYP2D6 sa dá určiť genotypovaním.

Paracetamol a kodeín majú porovnateľné rýchlosti vstrebávania a časy dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie, približne rovnaké trvanie účinku, rôzne, vzájomne sa dopĺňajúce mechanizmy účinku. Kroky ich biologickej transformácie sa navzájom nenarúšajú a nedochádza k žiadnemu vzájomnému obmedzeniu pri vylučovaní obličkami. Na rôznych zvieracích modeloch bol preukázaný aditívny analgetický účinok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Paracetamol a kodeín sú často používané zložky liekov a ich bezpečnostný profil je dobre známy. Výsledky predklinických štúdií neprinášajú z terapeutického hľadiska žiadne nové poznatky. 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

mikrokryštalická celulóza
povidón 30
sodná soľ kroskarmelózy
predželatínovaný kukuričný škrob
stearín
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu: PVC/Al blister, škatuľka.
Veľkosť balenia: 10 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0115/84-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. marca 1984
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026