

## 1. IME ZDRAVILA

Actapadol 30 mg/500 mg filmsko obložene tablete  
 Actapadol 60 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg kodeinijevega fosfata hemihidrata in 500 mg paracetamola.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg kodeinijevega fosfata hemihidrata in 1000 mg paracetamola.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,93 mg sojinega lecitina (E322).

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,85 mg sojinega lecitina (E322).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

*Actapadol 30 mg/500 mg:*

Zdravilo Actapadol filmsko obložene tablete so bikonveksne bele tablete ovalne oblike, velike 8,5 x 17 mm; na eni strani imajo oznako "5 3" in razdelilno zarezo.

*Actapadol 60 mg/1000 mg:*

Zdravilo Actapadol filmsko obložene tablete so bikonveksne bele tablete ovalne oblike, velike 10,7 x 21,4 mm; na eni strani imajo oznako "10 6" in razdelilno zarezo ter stranski zarezi.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

*Actapadol 30 mg/500 mg:*

Lajšanje zmernih do hudih bolečin pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let.

Kodein je pri bolnikih starejših od 12 let indiciran za zdravljenje akutnih zmernih bolečin, za katere je ocenjeno, da jih ne bi olajšali drugi analgetiki (npr. paracetamol ali ibuprofen) sami.

*Actapadol 60 mg/1000 mg:*

Lajšanje zmernih do hudih bolečin pri odraslih in otrocih, starejših od 16 let.

Kodein je pri bolnikih starejših od 16 let indiciran za zdravljenje akutnih zmernih bolečin, za katere je ocenjeno, da jih ne bi olajšali drugi analgetiki (npr. paracetamol ali ibuprofen) sami.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravljenje ne sme trajati več kot 3 dni. Bolnikom ali njihovim negovalcem je treba naročiti, da se morajo posvetovati z zdravnikom, če po tem času ni doseženo učinkovito olajšanje bolečin.

*Actapadol 30 mg/500 mg*

*Odrasli starejši od 18 let:* Ena ali dve tableti, ne pogosteje kot vsake 4 ure, do največ 8 tablet v katerem koli 24-urnem obdobju.

*Največji dnevni odmerek:*

- Največji dnevni odmerek paracetamola ne sme preseči 4000 mg.
- Največji enkratni odmerek je 1000 mg (2 tableti).

*Actapadol 60 mg/1000 mg:*

Ta jakost je namenjen za uporabo pri odraslih in mladostnikih nad 50 kg telesne teže, starih 16 let in več.

*Odrasli starejši od 18 let:* Ena tableta, ne pogosteje kot vsake 4 ure, do največ 4 tablete v katerem koli 24-urnem obdobju.

*Mladostniki, težji od 50 kg in starejši od 16 let:* Ena tableta, ne pogosteje kot vsakih 6 ur, do največ 4 tablete v katerem koli 24-urnem obdobju.

*Največji dnevni odmerek:*

- Največji dnevni odmerek paracetamola ne sme preseči 4000 mg.
- Največji enkratni odmerek je 1000 mg (1 tableta).

*Starejši:* Kot odrasli, vendar je lahko potrebno zmanjšanje odmerka. Glejte opozorila.

*Insuficienca ledvic*

V primeru insuficiencie ledvic je treba odmerek zmanjšati:

Glomerulna filtracija	odmerek
10 – 50 ml/min	Ena tableta zdravila Actapadol 30 mg/500 mg vsakih 6 ur*
< 10 ml/min	Ena tableta zdravila Actapadol 30 mg/500 mg vsakih 8 ur*

\*Za navedene primere je na voljo zdravilo Actapadol 30 mg/500 mg.

*Insuficienca jeter*

V primeru insuficiencie jeter je treba paracetamol uporabljati previdno.

*Kronični alkoholizem*

Kronično uživanje alkohola lahko zniža prag toksičnosti paracetamola. Pri takšnih bolnikih mora biti presledek med dvema odmerkoma najmanj 8 ur. Odmerek ne sme preseči 2 g paracetamola na dan.

*Pediatrična populacija:**Actapadol 30 mg/500 mg*

*Mladostniki starejši od 16 let in težji od 50 kg:* Ena ali dve tableti, ne pogosteje kot na 6 ur, do največ 8 tablete v katerem koli 24-urnem obdobju.

*Otroci in mladostniki stari od 12 do 15 let:* Ena tableta, ne pogosteje kot na 6 ur, do največ 4 tablete v katerem koli 24-urnem obdobju.

*Otroci do 12. leta starosti:* Pri otrocih do 12. leta starosti se kodeina ne sme uporabljati zaradi možne toksičnosti, ki je posledica spremenljive in nepredvidljive presnove kodeina v morfin (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

*Actapadol 60 mg/1000 mg:*

Te jakosti zdravila Actapadol se pri otrocih mlajših od 16 let ne sme uporabljati zaradi nevarnosti zastrupitve s paracetamolom. Prav tako se pri otrocih, mlajših od 16 let ne sme uporabljati kodeina, saj obstaja nevarnost opioidne toksičnosti zaradi spremenljive in nepredvidljive presnove kodeina v morfin.

Način uporabe

Zdravilo Actapadol filmsko obložene tablete je namenjeno za peroralno uporabo.

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilni učinkovini, sojo ali arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- pediatrični bolniki (starih od 0 do 18 let), katerim so zaradi obstruktivne apneje med spanjem naredili tonzilektomijo in/ali adenoidektomijo, ker imajo takšni bolniki večje tveganje za resne in smrtno nevarne neželene učinke (glejte poglavje 4.4).
- doječe ženske (glejte poglavje 4.6).
- bolnikov, za katere je znano, da imajo zelo hitro presnovo z encimom CYP2D6.

Stanja, v katerih so morfin in opiodi kontraindicirani, npr.:

- akutna astma,
- depresija dihanja,
- akutni alkoholizem,
- odpoved jeter,
- poškodbe glave,
- zvišan intrakranialni tlak,
- po operaciji biliarnega trakta,
- zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze trenutno ali v zadnjih 14 dneh.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabo odmerkov, ki so višji od priporočenih, spremlja tveganje za hudo okvaro jeter. Čim prej je treba uporabiti zdravljenje z antidotom (glejte poglavje 4.9).

Med kronično uporabo se lahko pojavi toleranca ter fizična in psihična odvisnost.

Med dolgotrajno (več kot 3-mesečno) uporabo analgetikov na dva dni ali pogosteje se lahko razvije glavobol ali se glavobol poslabša. Glavobola, ki ga povzroči čezmerna uporaba analgetikov, se ne sme zdraviti s povečanjem odmerka. V takšnem primeru je treba uporabo analgetikov v dogovoru z zdravnikom prekiniti.

Nenadna prekinitvev, ki sledi dolgotrajni, nepravilni uporabi velikih odmerkov analgetikov lahko povzroči glavobol, utrujenost, bolečine v mišicah, živčnost in simptome avtonomnega živčevja. Ti odtegnitveni simptomi minejo v nekaj dneh. Do tedaj se je treba izogniti nadaljnjemu jemanju analgetikov in se jih ne sme znova začeti uporabljati brez zdravniškega nasveta.

Paracetamol/kodein je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki:

- so odvisni od opiodov,
- imajo hipotiroidizem,
- imajo hipertrofijo prostate,
- imajo adrenokortikalno insuficienco,
- imajo hudo jetrno hemolitično anemijo.

Paracetamol/kodein je treba uporabljati skrajno previdno in v manjših odmerkih pri bolnikih s:

- hudo okvarjenim delovanjem ledvic,
- okvarjenim delovanjem jeter ali alkoholizmom,
- podhranjenostjo ali dehidracijo.

#### Presnova s CYP2D6

Kodein se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6 v morfin, ki je aktivni presnovek. Če ima bolnik pomanjkanje tega encima ali ga sploh nima, se ustreznega analgetičnega učinka ne doseže. Ocene kažejo, da ima takšno pomanjkanje do 7 % belcev. Če pa bolnik obsežno ali zelo hitro presnavlja, obstaja večje tveganje za neželene toksične učinke opiodov že pri običajno predpisanih odmerkih. Pri teh bolnikih je pretvorba kodeina v morfin hitra in koncentracija morfina v serumu je zato višja od pričakovane.

Med splošnimi simptomi toksičnosti opioidov so zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, ozke zenice, navzea, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje apetita. V hudih primerih se lahko pojavijo tudi simptomi depresije krvnega obtoka in dihanja, ki so lahko smrtno nevarni in zelo redko smrtni.

Spodaj so povzete ocene prevalence zelo hitrih presnavljalcev v različnih populacijah:

Populacija	Prevalenca
Afriško/etiopska	29 %
Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Belska (kavkaška)	od 3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

#### Pooperativna uporaba pri otrocih

V literaturi so objavljena poročila, da je po operaciji uporabljeni kodein pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji, opravljeni zaradi obstruktivne apneje med spanjem, povzročil redke, toda smrtno nevarne neželene učinke, vključno s smrtjo (glejte tudi poglavje 4.3). Vsi otroci so dobili odmerke kodeina, ki so bili v ustreznem razponu; ugotovljeno pa je bilo, da so imeli ti otroci, sposobnost zelo hitrega ali obsežnega presnavljanja kodeina v morfin.

#### Otroci z okvarjenim dihalnim delovanjem

Kodeina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, ki imajo lahko okvarjeno dihalno delovanje; med takšnimi so bolniki z živčno-mišičnimi motnjami, hudimi boleznimi srca ali dihal, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, številnimi poškodbami ali velikimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome toksičnosti morfina.

Previdnost je potrebna pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, katerim lahko opiodi poslabšajo stanje, zlasti pri starejših, ki so lahko občutljivi za učinke na osrednje živčevje in prebavila, pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce osrednjega živčevja, tistih s hipertrofijo prostate in tistih z vnetimi ali obstruktivnimi boleznimi črevesa. Pri dolgotrajnem zdravljenju je potrebna previdnost.

Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo preseči priporočenega odmerka in da sočasno ne smejo jemati drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, mora redno ocenjevati tveganja in koristi nadaljnje uporabe zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Naslednjim kombinacijam z zdravilom Actapadol se je treba izogibati: kinidin.

Naslednje kombinacije z zdravilom Actapadol lahko zahtevajo prilagoditev odmerka: nevroleptiki, antidepresivi, varfarin, zdravila, ki inducirajo encime, na primer določeni antiepileptiki (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoklopramid, holestiramin in kloramfenikol.

Izoginiti se je treba sočasnemu pitju alkoholnih pijač.

#### Kodein

Farmakokinetične interakcije:

Delovanje kodeina je verjetno posledica O-demetilacije z encimom CYP2D6, s katerim nastane morfin. To biotransformacijo zavrejo določena zdravila, npr. kinidin, terbinafin, določeni antidepresivi in nevroleptiki itn. Ta zdravila torej nasprotujejo delovanju kodeina. To medsebojno delovanje je bilo dokazano v študijah z zdravimi prostovoljci in/ali z bolniki.

Neposredne študije so izvedli s kinidinom, ki je zelo močan zaviralec CYP2D6; tej kombinaciji se je zato treba izogibati.

Tudi nevroleptiki in antidepresivi zavirajo CYP2D6 in v primeru takšnih kombinacij je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Zdravila, ki inducirajo encime, na primer rifampicin, barbiturati, več različnih antiepileptikov, šentjanževka (*Hypericum perforatum*) itn., lahko znižajo koncentracijo morfina v plazmi (glejte tudi medsebojna delovanja s paracetamolom, spodaj).

### Paracetamol

Farmakodinamične interakcije:

Antikoagulantni učinek varfarina in drugih kumarinov se lahko med redno uporabo paracetamola poveča; posledica je večje tveganje za krvavitve. Ta učinek se lahko pojavi že po 3 dneh ob dnevnem odmerku 2000 mg. Občasni odmerki nimajo pomembnega vpliva na nagnjenost h krvavitvam. Med zdravljenjem s kombinacijo in po njegovem prenehanju je treba pogosteje kontrolirati INR.

Farmakokinetične interakcije:

Uporaba zdravil, ki inducirajo jetrne encime, na primer karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, rifampicina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*), lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola zaradi obsežnejšega in hitrejšega nastajanja toksičnih presnovkov. Posledično je med sočasno uporabo zdravil, ki inducirajo encime, potrebna previdnost.

Probenecid skoraj prepolovi očistek paracetamola, ker zavre njegovo konjugacijo z glukuronsko kislino. To verjetno pomeni, da je mogoče odmerek paracetamola med sočasno uporabo s probenecidom prepoloviti.

Sočasna uporaba z zdravili, ki pospešijo praznjenje želodca, npr. z metoklopramidom ali domperidonom, pospeši absorpcijo in začetek delovanja paracetamola.

Holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola. Da bi dosegli največji analgetični učinek, se holestiramina ne sme dati v eni uri po uporabi paracetamola.

Paracetamol lahko vpliva na farmakokinetiko kloramfenikola. Zato je v primeru kombiniranega zdravljenja s kloramfenikolom za injiciranje priporočljivo kontrolirati kloramfenikol v plazmi.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Med nosečnostjo je treba zdravilo Actapadol uporabljati previdno, ker presnovki kodeina prehajajo placentno.

Pri novorojenčkih je bila v povezavi z uporabo kodeina med porodom opisana depresija dihanja. Velika količina podatkov o nosečnicah ne kaže malformacij, niti škodljivega vpliva na razvoj zarodka/plodu. Paracetamol se v času nosečnosti lahko uporablja, če je klinično potrebno, uporabiti pa je treba najnižji učinkoviti odmerek, najkrajši možni čas in z najmanjšo možno pogostostjo.

Pri dojenčkih mater, ki so med nosečnostjo redno uporabljale kombinacijo paracetamol/kodein, so opažali abstinenčne simptome.

### Dojenje

Zdravilo je zaradi vsebnosti kodeina kontraindicirano med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.3).

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembni količini.

Kodeina se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Med uporabo običajnih terapevtskih odmerkov se lahko v materinem mleku pojavijo zelo majhne količine kodeina in njegovih presnovkov; ni verjetno, da bi v teh količinah neugodno vplivali na dojenega dojenčka. Toda če bolnica zelo hitro presnavlja s CYP2D6, je lahko koncentracija aktivnega presnovka, morfina, v mleku večja in lahko v zelo redkih primerih dojenčku povzroči simptome toksičnosti opioidov, ki so lahko smrtni.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo voziti ali upravljati s stroji, če se jim pojavi omotica ali sedacija.

#### 4.8 Neželeni učinki

Kodein lahko povzroči značilne opioidne učinke, med njimi zaprtost, navzeo, bruhanje, omotico, vrtoglavico, zmedenost, zaspanost in retenco urina. Njihova pogostnost in izrazitost sta odvisni od odmerjanja, trajanja zdravljenja in posameznikove občutljivosti. Pojavita se lahko toleranca in odvisnost, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov kodeina.

- Znano je, da redna dolgotrajna uporaba kodeina povzroči zasvojenost in toleranco. Po koncu takšne uporabe se lahko pojavita nemir in razdražljivost.
- Dolgotrajna uporaba analgetika zaradi glavobolov lahko glavobole poslabša.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

##### Neželeni učinki

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> Redki  Zelo redki	trombocitopenija, hemolitična anemija, agranulocitoza, levkopenija  pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b> Redki	alergijske reakcije
<b>Psihiatrične motnje</b> Redki	motnje spanja
<b>Bolezni živčevja</b> Pogosti  Občasni	zaspanost, glavobol  omotica
<b>Očesne bolezni</b> Občasni	motnje vida
<b>Žilne bolezni</b> Pogosti	izbruhi znojenja
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> Redki	težko dihanje
<b>Bolezni prebavil</b> Pogosti  Občasni	slabost, zaprtost, bruhanje  suha usta
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	

Redki	hepatotoksičnost, okvara jeter, ki lahko povzroči odpoved jeter
Zelo redki	akutni pankreatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b> Redki	izpuščaj, urtikarija, eritem
<b>Bolezni sečil</b> Zelo redki	okvara ledvic (pojavi se lahko med dolgotrajnim zdravljenjem)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> Pogosti	utrujenost

Poročali so o zelo redkih primerih resnih kožnih reakcij.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Kodein

Sočasno zaužitje alkohola ali psihotropnih zdravil lahko poveča učinke prevelikega odmerjanja kodeina.

### *Simptomi*

Pojavi se lahko depresija osrednjega živčevja, vključno z depresijo dihanja, vendar ni verjetno, da bi bila huda, razen je bolnik hkrati zaužil druge sedative (vključno z alkoholom), ali če je preveliko odmerjanje zelo veliko. Zenici sta lahko velika kot glava bučike; pogosti sta slabost in bruhanje. Hipotenzija in tahikardija sta možni, a malo verjetni.

### *Ukrepanje*

Ukrepanje mora obsegati splošne simptomatske in podporne ukrepe, vključno z vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti in nadziranjem vitalnih znakov, dokler se stanje ne stabilizira. V poštev pride uporaba aktivnega oglja, če pride odrasel bolnik v oskrbo v eni uri po zaužitju več kot 350 mg ali otrok po zaužitju več kot 5 mg/kg.

V primeru kome ali depresije dihanja uporabite nalokson. Nalokson je kompetitiven antagonist s kratko razpolovno dobo, zato lahko bolniki z resno zastrupitvijo potrebujejo velike in ponavljajoče se odmerke. Bolnika opazujte vsaj 4 ure po zaužitju oziroma 8 ur, če je bila uporabljena oblika zdravila s podaljšanim sproščanjem.

### Paracetamol

V primeru prevelikega odmerjanja mora bolnik nemudoma poiskati zdravniški nasvet, ker obstaja tveganje ireverzibilne okvare jeter.

## Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna od 12 do 48 ur po zaužitju in se lahko kaže s podaljšanjem protrombinskega časa, ki je zanesljiv kazalnik slabšanja delovanja jeter. Pojavijo se lahko nepravilnosti v presnovi glukoze in metabolična acidoza. V primeru hude zastrupitve lahko odpoved jeter napreduje v encefalopatijo, krvavitve, hipoglikemijo, možganski edem, komo in smrt. Akutna ledvična odpoved z akutno nekrozo tubulov, na katero močno kažejo ledvene bolečine, hematurija in proteinurija, se lahko razvije celo v odsotnosti hude okvare jeter.

Opisane so bile motnje srčnega ritma in pankreatitis.

Okvara jeter je verjetna pri odraslih, ki so zaužili 10 g paracetamola ali več. Akutno ali kronično uživanje paracetamola v odmerku, večjem od priporočenega, lahko povzroči okvaro jeter, zlasti če ima bolnik dejavnike tveganja.

### Dejavniki tveganja

a) Dolgotrajno zdravljenje s karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, šentjanževko ali drugimi zdravili, ki inducirajo jetrne encime.

ali

b) Redno uživanje večje količine etanola, kot je priporočeno.

ali

c) Obstaja verjetnost pomanjkanja glutaciona, npr. zaradi motenj hranjenja, cistične fibroze, okužbe s HIV, stradanja ali kaheksije.

Verjetno se prekomerna količina toksičnega presnovka (po navadi po ustrezni detoksifikaciji z glutationom, če so zaužiti običajni odmerki paracetamola) ireverzibilno veže na jetrno tkivo.

### Ukrepanje

Pri ukrepanju je nujno takojšnje zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola. Čeprav bistvenih zgodnjih simptomov ni, je treba bolnike nujno napotiti v bolnišnico za takojšnjo zdravniško oskrbo. Simptomi so lahko omejeni na navzeo ali bruhanje in lahko ne odražajo tega, kako hudo je prevelike odmerjanje in tudi ne tveganja okvare organov.

Če od prevelikega odmerka še ni minila več kot 1 ura, pride v poštev zdravljenje z aktivnimi ogljem. Koncentracijo paracetamola v plazmi je treba izmeriti 4 ure ali več po zaužitju (zgodnejše koncentracije niso zanesljive).

Vsakemu bolniku, ki je v zadnjih 4 urah zaužil 7,5 g paracetamola ali več, je treba izprati želodec. Koncentracijo paracetamola v plazmi je treba izmeriti 4 ure ali več po zaužitju (zgodnejše koncentracije niso zanesljive).

Zdravljenje z N-acetilcisteinom je mogoče uporabiti do 24 ur po zaužitju paracetamola, toda največji zaščitni učinek je dosežen do 8 ur po zaužitju.

Če je treba, mora bolnik dobiti N-acetilcistein intravensko v skladu z uveljavljenim časovnim razporedom odmerjanja. Če bruhanje ni težava, je lahko za oddaljene predele zunaj bolnišnice primerna alternativa peroralni metionin. Na voljo morajo biti splošni podporni ukrepi.

O vodenju bolnikov z resno motnjo delovanja jeter, ki iščejo pomoč več kot 24 ur po zaužitju, se je treba posvetovati z nacionalnim Centrom za zastrupitve ali z oddelkom za hepatologijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: kodein, kombinacije brez psiholeptikov



Oznaka ATC: N02AA59

Paracetamol deluje analgetično in antipiretično, ne deluje pa protivnetno. Mehanizem analgetičnega delovanja še ni povsem ugotovljen. Glavni učinek paracetamola je zavrtje ciklooksigenaze, encima, pomembnega za sintezo prostaglandinov. Ciklooksigenaza v osrednjem živčevju je za paracetamol bolj občutljiva kot periferna ciklooksigenaza. To pojasni antipiretično in analgetično učinkovitost paracetamola. Paracetamol verjetno doseže antipiretični učinek s centralnim delovanjem na hipotalamični center za uravnavanje temperature.

Kodein je šibek centralno delujoč analgetik. Učinkuje preko opioidnih receptorjev  $\mu$ , čeprav ima majhno afiniteto za te receptorje; analgetični učinek kodeina je posledica njegove pretvorbe v morfin. Kodein je, zlasti v kombinaciji z drugimi analgetiki, npr. s paracetamolom, dokazano učinkovit pri akutnih nociceptivnih bolečinah.

Kodeinijev fosfat se uporablja za zdravljenje kašlja in depresivnih učinkov na osrednje živčevje.

Kodein lahko okrepi učinek drugih analgetikov.

Kodein je mnogo šibkejši od morfina in niti v največjih toleriranih odmerkih ne zadošča za hude bolečine. Ne povzroča opazne depresije dihanja, deluje pa proti kašlju. Kodein se od morfina razlikuje po tem, da kodein med normalno medicinsko uporabo redko spremlja resna odvisnost, in po tem, da veliki odmerki povzročijo ekscitacijo, ne depresije. Kodein ima majhno afiniteto za opioidne receptorje. Analgetični učinek kodeina je domnevno posledica biotransformacije v morfin.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Paracetamol

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi se paracetamol hitro in skoraj popolnoma absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po 30 minutah do 2 urah.

#### Porazdelitev

Paracetamol se hitro porazdeli po vseh tkivih. Njegove koncentracije v krvi, slini in plazmi so si podobne. Volumen porazdelitve paracetamola je približno 1 l/kg telesne mase. V terapevtskih odmerkih je vezava na beljakovine zanemarljiva.

#### Biotransformacija

Pri odraslih se paracetamol presnovi v jetrih po dveh glavnih presnovnih poteh: s konjugacijo z glukuronsko kislino (~60 %) in žvepleno kislino (~35 %). Druga omenjena pot se pri odmerkih, večjih od terapevtskih, hitro zasiti. Po manj pomembni poti, ki jo katalizira citokrom P450, nastane intermediaren presnovek (N-acetil-p-benzokinonimin). Ta se v normalnih pogojih uporabe hitro detoksificira z glutationom in se po konjugaciji s cisteinom (~3 %) in merkapturično kislino izloči v urin. Pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 12 let, je konjugacija s sulfatom glavna pot odstranjevanja in glukuronidacija je nižja kot pri odraslih. Celotno izločanje je pri otrocih podobno kot pri odraslih zaradi večje zmožnosti za konjugacijo s sulfatom.

#### Izločanje

Izločanje paracetamola je praktično le v urin. 90 % zaužitega odmerka se v 24 urah izloči skozi ledvice, pretežno kot glukuronidni (od 60 do 80 %) in sulfatni (od 20 do 30 %) konjugati. Manj kot 5 % se izloči nespremenjenega. Eliminacijski razpolovni čas je približno 2 uri.

V primeru insuficience ledvic ali jeter, po prevelikem odmerjanju in pri novorojenčkih je eliminacijski razpolovni čas paracetamola podaljšan. Največji učinek sovpada s koncentracijo v plazmi.

V primeru hude insuficience ledvic (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) je odstranjevanje paracetamola in njegovih presnovkov upočasnjeno.

Pri starejših bolnikih se sposobnost konjugacije ne spremeni.

### Kodeinijev fosfat

#### Absorpcija

Kodeinijev fosfat se iz prebavil absorbira hitro in skoraj popolnoma. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 2 urah.

#### Porazdelitev

Po uporabi enkratnega odmerka 30 mg kodeinijevega fosfata je koncentracija v plazmi približno 0,25 µmol/l.

#### Biotransformacija

Kodeinijev fosfat se presnovi v jetrih. Približno 60 % uporabljenega odmerka se pretvori v morfin, ki je domnevno odgovoren za učinek.

#### Izločanje

Eliminacijski razpolovni čas je 3,5 ure. Kodeinijev fosfat se izloči predvsem skozi ledvice v obliki neaktivnih presnovkov. Dve tretjini teh se izločijo v 6 urah. Učinek se ohrani od 4 do 6 ur.

#### Linearnost/nelinearnost

Kodeinijev fosfat ima v eliminacijski fazi log-linearno kinetiko.

Malo manj kot 10 % populacije kodeina ne more pretvoriti v morfin. Takšnim posameznikom zato vsebnost kodeina v tabletah ne koristi.

Starejši bolniki lahko kodein presnavljajo počasneje kot mlajši. V poštev pride prilagoditev odmerka.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Drugih pomembnih predkliničnih podatkov razen tistih, ki jih vključujejo že druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

Povidon K29/32  
Magnezijev stearat  
Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni  
Smukec  
Premreženi natrijev karmelozat  
Kopovidon (25,2-30,8)  
Mikrokristalna celuloza

#### *Obloga tablete:*

Hidroksipropilškrob (E1440)  
Smukec  
Manitol  
Sojin lecitin (E322)  
Titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Beli PVC/aluminijski pretisni omoti  
ali beli PVC/aluminijski/PE/papirnati za otroke varni pretisni omoti  
ali bel vsebnik za tablete iz HDPE z belo zaporko iz LDPE,  
ali bel vsebnik za tablete iz HDPE z belo, za otroke varno navojno zaporko iz PP.

*Velikosti pakiranja:*

Pretisni omoti: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50 in 100 filmsko obloženih tablet.

Vsebniki za tablete: 50 in 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islandija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02139/001-044

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18.04.2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.03.2017