

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PARAMAX-COD, 500 mg + 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) i 30 mg kodeiny fosforanu półwodnego (*Codeini phosphas hemihydricus*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe tabletki o kształcie kapsułki z rowkiem. Szerokość tabletki 7,5 mm, długość 18 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym nasileniu.

Kodeina jest wskazana u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

1 do 2 tabletek co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 6 tabletek. Maksymalna dawka dobową kodeiny nie powinna być większa niż 180 mg.

W celu zapobiegania tolerancji lek powinien być podawany wyłącznie doraźnie.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 12 do 18 lat:

Zalecana dawka kodeiny u dzieci w wieku 12 lat i starszych wynosi 1 do 2 tabletek co 6 godzin, jeśli to konieczne aż do maksymalnej dawki wynoszącej 180 mg na dobę. Dawka zależy od masy ciała (0,5 do 1 mg/kg mc.).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko toksyczności opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni i jeśli nie osiągnięto skutecznego złagodzenia bólu, pacjenci/opiekunowie powinni zasięgnąć opinii lekarza.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol, kodeinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek,
- choroba alkoholowa,
- astma oskrzelowa lub niewydolność oddechowa,
- pierwszy trymestr ciąży,
- niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.
- Leczenie inhibitorami MAO oraz okres do 14 dni po zakończeniu leczenia. Jednoczesne stosowanie z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym: buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną.
- u dzieci i młodzieży (w wieku 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4);
- u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- u pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy zawiera paracetamol i kodeinę. Ze względu na ryzyko przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane leki nie zawierają paracetamolu lub kodeiny. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Podczas stosowania produktu nie należy pić alkoholu ani stosować leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby oraz nasilenia działania kodeiny. Szczególne ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby istnieje u osób głodzonych i regularnie pijących alkohol.

Zachowanie ostrożności jest konieczne u osób niewydolnością płuc, wątroby i nerek (patrz 4.2 i 5.2).

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka. Kodeina powinna być podawana ostrożnie u osób otrzymujących leki powodujące depresję ośrodkowego układu nerwowego, jak benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne czy znieczulające.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek kodeiny może prowadzić do uzależnienia. Podczas stosowania dużych dawek kodeiny może wystąpić tolerancja, uzależnienie psychiczne i zaparcie.

Kodeina powoduje skurcz zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej (Oddiego) i może wywołać napad kolki wątrobowej u pacjentów z kamicą żółciową.

Kodeina zwiększa napięcie mięśniówki gładkiej dróg moczowych i może wywołać napad kolki u pacjentów z kamicą moczową.

Kodeina powoduje skurcz zwieracza pęcherza moczowego i może spowodować zatrzymanie moczu u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego.

Kodeina może zwiększać ciśnienie wewnątrzczaszkowe i z tego powodu produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów po urazach głowy.

U pacjentów z niewydolnością nerek odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin.

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do jej aktywnego metabolitu - morfiny. Jeśli pacjent ma niedobór lub jest całkowicie pozbawiony tego enzymu, nie zostanie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacunkowe dane wskazują, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu.

Jednakże, u pacjentów z szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych toksyczności opioidów nawet podczas stosowania zwykle zalecanych dawek.

U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny.

Ogólnymi objawami toksyczności opioidów są: dezorientacja, senność, płytki oddech, zwężone źrenice, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą to być objawy związane z hamowaniem czynności układu krążenia i układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Szacunkową częstość występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Częstość występowania %
afrykańska / etiopska	29%
afroamerykańska	3,4% do 6,5%
azjatycka	1,2% do 2%
kaukaska	3,6% do 6,5%
grecka	6,0%
węgierska	1,9%
północno-europejska	1%-2%

Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

W opublikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródsennym prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach, które były w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko albo szybko metabolizowały kodeinę do morfiny.

Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci, u których czynność układu oddechowego może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Te czynniki mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wątrobowy, mikrosomalny izoenzym CYP2E1 katalizuje metabolizm paracetamolu, a CYP2D6 katalizuje demetylację kodeiny do morfiny.

Ze względu na ryzyko przedawkowania nie należy stosować z innymi lekami zawierającymi paracetamol lub kodeinę.

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu równocześnie z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami ze względu na możliwość wystąpienia stanu pobudzenia i wysokiej gorączki.

Podczas stosowania paracetamolu nie należy pić alkoholu ze względu na ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby.

Induktory izoenzymu CYP2E1, takie jak izoniazyd czy ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i fenobarbital przyspieszają metabolizm paracetamolu. Może to prowadzić do uszkodzenia wątroby nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu.

Probenecyd opóźnia eliminację metabolitów paracetamolu poprzez hamowanie jego sprzęgania z kwasem glukuronowym i może zwiększać wątrobową toksyczność paracetamolu.

Równoczesne stosowanie paracetamolu z zydowudyną (AZT) może nasilać toksyczne działanie zydowudyny na szpik kostny.

Paracetamol może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).

Jednoczesne stosowanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, zaś zmniejszona przez kolestyraminę.

Salicylamid wydłuża okres wydalania paracetamolu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu z lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, tj. buprenorfiną, pentazocyną lub nalbufiną, z powodu zmniejszenia skuteczności działania kodeiny poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów, oraz zwiększenia ryzyka wystąpienia zespołu odstawiennego.

Alkohol nasila działanie kodeiny.

Barbiturany, benzodiazepiny, pochodne morfiny (leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe) i metadon, stosowane jednocześnie z kodeiną powodują zwiększenie ryzyka zahamowania ośrodka oddechowego, co może prowadzić do zgonu w razie przedawkowania tych leków.

Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, barbiturany, klonidyna i jej pochodne, leki nasenne, neuroleptyki, leki przeciwłękowe) nasilają hamujące działanie kodeiny na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednoczesne stosowanie kodeiny i leków cholinolitycznych może powodować niedrożność porażenną jelit.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży, w drugim i trzecim trymestrze ciąży można stosować pojedyncze małe dawki tylko w razie zdecydowanej konieczności.

Badania na zwierzętach wykazały teratogenne działanie kodeiny.

Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Duże dawki kodeiny stosowane nawet krótkotrwale w okresie okołoporodowym mogą spowodować depresję oddechową u noworodka.

Długotrwałe stosowanie kodeiny w trzecim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie zespołu odstawiennego u noworodka, niezależnie od dawki przyjmowanej przez matkę.

Paracetamol i kodeina przenikają do mleka kobiecego. Kodeiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Podczas stosowania w zalecanych dawkach leczniczych kodeina i

jej aktywny metabolit mogą występować w mleku kobiecym jedynie w bardzo małych ilościach i jest mało prawdopodobne, aby niekorzystnie wpływały na karmione piersią niemowlę. Jeżeli jednak pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu - morfiny. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować u niemowlęcia objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PARAMAX-COD może zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Paracetamol może powodować reakcje anafilaktyczne niezależnie od dawki, jednak bardzo rzadko. Ze względu na zawartość kodeiny, podczas długotrwałego stosowania występuje ryzyko uzależnienia oraz wystąpienia zespołu odstawiennego u pacjentów, którzy nagle zaprzestali przyjmowania oraz u noworodków, których matki przyjmowały produkt w trzecim trymestrze ciąży.

Zgłaszane działanie niepożądane pogrupowano zależnie od układu, którego dotyczą, oraz częstości występowania:

Bardzo często: > 1/10

Często: > 1/100 do < 1/10

Niezbędnie często: > 1/1000 do < 1/100

Rzadko: > 1/10 000 do < 1/1000

Bardzo rzadko: < 1/10 000, w tym pojedyncze przypadki

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			granulocytopenia, małopłytkowość i agranulocytoza	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Zaburzenia układu nerwowego		senność, zawroty głowy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			obrzęk naczynioruchowy, duszność, skurcz oskrzeli, zahamowanie ośrodka oddechowego, bezdech	
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, wymioty			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	kolka nerkowa, martwica, brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek			

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje nadwrażliwości, zaczerwienienie skóry, wysypka, rumień lub pokrzywka, nadmierne pocenie, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi aż do objawów wstrząsu		
---	--	---	--	--

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala.

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie paracetamolu może spowodować w ciągu kilku-kilkunastu godzin objawy takie jak nudności, wymioty, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką. Może nastąpić zgon.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub większej należy sprowokować wymioty, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej niż godzina. Należy podać doustnie 60-100 g węgla aktywnego, najlepiej rozmieszanego z wodą. Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Wartość tego stężenia w stosunku do czasu jaki upłynął od zażycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami będzie konieczne. Jeśli oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi nie jest możliwe, a prawdopodobna przyjęta dawka paracetamolu była duża, należy wdrożyć bardziej intensywne leczenie odtrutkami: należy podać N-acetylocysteinę lub metioninę i kontynuować leczenie N-acetylocysteiną i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, a prawdopodobnie są także skuteczne po 24 godzinach.

Kodeina

Objawy przedawkowania u dorosłych: zahamowanie ośrodka oddechowego (sinica, zahamowanie czynności oddechowej, spłylenie oddechu), obniżenie ciśnienia tętniczego, zwolnienie czynności serca, senność, wymioty, wysypka, świąd skóry, niezdolność ruchów, obrzęk płuc (rzadziej), zwężenie źrenic.

Objawy przedawkowania u dzieci: zahamowanie czynności oddechowej, zwężenie źrenic, drgawki, objawy uwalniania histaminy – nagłe zaczerwienienie i obrzęk twarzy, pokrzywka, zatrzymanie moczu.

Leczenie przedawkowania kodeiny jest głównie objawowe: udrożnienie dróg oddechowych, podawanie tlenu i płynów. Jeśli zastosowana dawka kodeiny jest większa niż 350 mg lub 5 mg/kg mc., powinno się rozważyć podanie antagonisty receptora opioidowego, takiego jak nalokson. Wykonując testy laboratoryjne powinno się obserwować czynność wątroby i nerek, agregację płytek i równowagę elektrolitową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi
kod ATC: N02AJ06

Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Wskutek hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Wynikiem tego jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest także za działanie przeciwgorączkowe. Paracetamol nie hamuje agregacji płytek krwi.

Kodeina jest słabym analgetykiem działającym ośrodkowo. Działa poprzez receptory opioidowe μ , choć ma do nich małe powinowactwo a działanie przeciwbólowe jest wynikiem przekształcenia do morfiny. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocyceptywnego.

Produkt leczniczy zawierający mieszaninę paracetamolu i kodeiny wywiera dłuższe i silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu z działaniem każdego składnika oddzielnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie

Jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi pojawia się po 1 godzinie, efekt przeciwbólowy jest widoczny po ½ do 1 godziny a maksymalne działanie jest osiągnięte po 2 godzinach.

Dystrybucja

Paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek. Wiąże się słabo z białkami osocza, przy dawkach terapeutycznych w około 25%. Okres półtrwania u dorosłych wynosi 1,6 do 3,8 godz. Czas działania przeciwbólowego określa się na 4-6 godz., a przeciwgorączkowego na 6-8 godz. Przeciętna objętość dystrybucji wynosi 0,9 l/kg.

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany prawie całkowicie (>95%) w wątrobie. Głównym metabolitem u dorosłych jest produkt sprzęgania z kwasem glukuronowym a u dzieci z siarkowym (prawie 90%).

Powstający w niewielkiej ilości hepatotoksyczny metabolit pośredni, N-acetylo-p-benzochinoimina, szybko sprzęgany jest z glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu w przypadku zażycia dużych dawek paracetamolu. Zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać powodując nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie, co może doprowadzić do uszkodzenia i martwicy hepatocytów oraz ostrej niewydolności wątroby.

Eliminacja

Przeciętny okres półtrwania paracetamolu w osoczu wynosi 2,3 godziny. Metabolity są wydalone prawie całkowicie przez nerki. W ciężkiej niewydolności nerek i wątroby, metabolizm i wydalanie są opóźnione (patrz 4.2 i 4.4).

Kodeina

Kodeina łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 60 minut.

Okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godzin (u osób dorosłych).

Kodeina i jej sole są metabolizowane w wątrobie i wydalone z moczem w postaci nieczynnych metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym. Mają one małe powinowactwo do receptorów opioidowych. Kodeina i jej sole przenikają przez łożysko i do mleka kobiet karmiących piersią. Przeciętna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U myszy i szczurów długotrwałe podawanie paracetamolu indukowało powstawanie uszkodzeń w przewodzie pokarmowym, zmiany w morfologii krwi i mięszkowe uszkodzenia a nawet martwicę wątroby i nerek.

Zmiany te są powodowane mechanizmem działania paracetamolu (patrz punkt 5.1). Występowanie toksycznych metabolitów obserwowano również u ludzi.

Dawki progowe potrzebne do wystąpienia tych zmian są dziesięciokrotnie wyższe niż stosowane klinicznie. Ze względu na toksyczne uszkodzenie wątroby obserwowane u ludzi przy długotrwałym podawaniu (patrz punkt 4.4), nie zaleca się stosowania paracetamolu przez dłuższy czas.

Długotrwałe badania na szczurach i myszach wskazują, że paracetamol nie wywiera wpływu genotoksycznego, teratogennego czy rakotwórczego w dawkach nie powodujących uszkodzenia wątroby. Paracetamol przenika przez łożysko. Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu paracetamolu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Stosowanie opioidów (kodeiny) w trakcie ciąży może opóźnić rozwój płodu i indukować wady układu oddechowego.

Oba składniki produktu leczniczego przechodzą przez łożysko a także przenikają do mleka kobiecego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Kwas stearynowy

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z LDPE w tekturowym pudełku.
10, 20, 30, 50 lub 100 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpadki powinny być usuwane zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitalbans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna, Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16737

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2015-03-05

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO