

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Panadol Ultra tablety
500 mg, 8 mg, 30 mg

Panadol Ultra Rapide
500 mg, 8 mg, 30 mg šumivé tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta / šumivá tableta obsahuje liečivá:

paracetamol	500 mg
hemihydrát kodeínium-fosfátu	8 mg
kofeín	30 mg

Pomocné látky so známym účinkom:

Panadol Ultra Rapide: jedna šumivá tableta obsahuje 398 mg sodíku a 50 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta / Šumivá tableta.

Panadol Ultra tablety

Podlhovasté, dvojito vypuklé, biele tablety s vyrazeným písmenom „S“ na jednej strane.

Panadol Ultra Rapide

Okrúhle, ploché, biele tablety so skosenými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane; deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sú analgetikum indikované na tlmenie stredne silnej až silnej bolesti. Lieky sú odporúčané na liečbu väčšiny bolestivých stavov, ako sú reumatické bolesti, bolesti chrbtice a lumbago, bolesti pri poranení kostí a kĺbov, bolesti hlavy vrátane migrény, bolesti zubov, neuralgie rôzneho pôvodu, bolesti pri sinusitíde, menštruačné bolesti, bolesti v hrdle, bolesti svalov a kĺbov pri chrípke a prechladnutí, vírusové infekcie sprevádzané suchým kašľom.

Lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sú určené iba na použitie u dospelých nad 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších osôb)

1 – 2 tablety podľa potreby 1 až 4-krát denne s časovým odstupom najmenej 4 hodín. 1 tableta je vhodná u osôb s telesnou hmotnosťou 34 – 60 kg, 2 tablety u osôb s telesnou hmotnosťou nad 60 kg. Maximálne možno užiť 8 tabliet počas 24 hodín (t.j. 4 g paracetamolu).

Pediatrická populácia

Lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sú kontraindikované u detí a dospievajúcich do 18 rokov vzhľadom na riziko opiatovej toxicity v dôsledku variabilného a nepredvídateľného metabolizmu kodeínu na morfín (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa musia pred zahájením liečby liekmi Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide poradiť s lekárom.

Pri renálnej insuficiencii je nutné dávkovanie upraviť:

- pri glomerulárnej filtrácii 50 – 10 ml/min sa podávajú jednotlivé dávky v intervale najmenej 6 hodín;
- pri glomerulárnej filtrácii pod 10 ml/min v intervale 8 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene sa musia pred zahájením liečby liekmi Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide poradiť s lekárom.

Spôsob podávania

Lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sú určené na perorálne podanie. Panadol Ultra Rapide sa užíva po rozpustení tablety v minimálne polovici pohára vody.

Dĺžka liečby sa má obmedziť na 3 dni a ak sa nedosiahne účinné zmiernenie bolesti, pacientov je potrebné poučiť, aby sa poradili s lekárom.

Vždy je potrebné užívať najnižšiu účinnú dávku po čo najkratšiu dobu nevyhnutnú na zlepšenie príznakov.

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti so známou precitlivosťou na paracetamol, kodeín, kofeín, opioidné analgetiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
- Pacienti s ultrarýchlym CYP2D6 metabolizmom.
- Pri ťažkej renálnej a hepatálnej insuficiencii, akútnej hepatitíde, pri súbežnom podávaní liekov poškodzujúcich funkciu pečene.
- Pri hemolytickej anémii, alkoholizme a deficite glukózo-6-fosfátdehydrogenázy.
- Akútny astmatický záchvat.
- Pacienti po úraze hlavy a so zvýšeným vnútrolebečným tlakom.
- Pacienti po operácii žlčových ciest.
- Srdcové zlyhanie v dôsledku chronickej pľúcnej choroby.
- Pediatrická populácia (do 18 rokov).
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov je potrebné upozorniť, aby neužívali súbežne iné lieky s obsahom paracetamolu alebo kodeínu. Súbežné podávanie viacerých liekov s obsahom paracetamolu by mohlo viesť k predávkovaniu.

Predávkovanie paracetamolom môže spôsobiť zlyhanie pečene vedúce až k potrebe transplantácie pečene alebo smrti. Existujúce ochorenie pečene zvyšuje riziko poškodenia pečene v súvislosti s paracetamolom.

Pacienti s diagnostikovanou poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa musia pred zahájením užívania týchto liekov poradiť s lekárom. Pri podávaní paracetamolu pacientom so zmenami pečeňových funkcií a u pacientov, ktorí užívajú dlhodobo vyššie dávky paracetamolu sa odporúča pravidelná kontrola pečeňových testov.

U pacientov s depléciou glutatiónu, ako sú významne podvyživení alebo anorektickí pacienti, pri veľmi nízkom BMI alebo chronickí ťažkí alkoholici, boli hlásené prípady poruchy funkcie až zlyhávania pečene. U stavov s depléciou glutatiónu, ako je napr. sepsa, môže použitie paracetamolu zvyšovať riziko metabolickej acidózy.

Pri liečbe perorálnymi antikoagulanciami a súbežnom podávaní vyšších dávok paracetamolu je nutná kontrola protrombínového času.

Počas liečby sa nesmú piť alkoholické nápoje.

Dlhodobé alebo nadmerné užívanie kodeínu môže spôsobiť vznik liekovej závislosti.

Lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sa majú podávať opatrne tým pacientom, u ktorých sa môže zhoršiť stav podávaním opioidov. Týka sa to najmä veľmi starých osôb so zvýšenou citlivosťou na centrálnu a gastrointestinálnu účinky opioidov, pacientov, ktoré užívajú súbežne lieky tlmiace CNS, pacientov s hypertrofiou prostaty a pacientov, ktorí trpia zápalovými črevnými ochoreniami, obštrukčnými črevnými poruchami alebo akútnou príhodou brušnou.

Pacienti s anamnézou cholecystektómie by sa mali poradiť s lekárom pred použitím niektorého z týchto liekov z dôvodu možného akútneho zápalu pankreasu u niektorých pacientov.

Požívanie nadmerného množstva kávy, čaju alebo niektorých nápojov v plechovkách spolu s týmito liekmi môže spôsobiť u pacientov pocit napätia a podráždenosť, a preto sa mu majú pacienti vyhnúť.

Ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, pacient má vyhľadať lekára.

Panadol Ultra Rapide

Jedna tableta lieku Panadol Ultra Rapide obsahuje 398 mg sodíka.

Maximálna denná dávka tohto lieku predstavuje približne 20% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Panadol Ultra Rapide sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Toto by sa malo brať do úvahy najmä u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli.

Jedna tableta lieku Panadol Ultra Rapide obsahuje 50 mg sorbitolu.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

CYP2D6 metabolizmus

Kodeín je metabolizovaný pečeňovým enzýmom CYP2D6 na morfín, 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 bielej (kaukazskej) rasy. Ak však má pacient nadmerný či ultrarýchly CYP2D6 metabolizmus, má zvýšené riziko rozvoja nežiaducich účinkov opiátovej toxicity aj pri bežne predpisovaných dávkach. Títo pacienti premieňajú kodeín na morfín rýchlo, čo vedie k vyšším hladinám morfínu v sére ako sú očakávané. Všeobecné príznaky opiátovej toxicity zahŕňajú zmätenosť, somnolenciu, plytké dýchanie, zúžené zrenice, nauzeu, vracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch môže dochádzať k príznakom obehového a respiračného útlmu, čo môže byť život ohrozujúce a veľmi vzácne fatálne.

Odhady prevalencie ultrarýchleho metabolizmu v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

Populácia	Prevalencia %
africká/etiópska	29 %
afroamerická	3,4 % až 6,5 %
ázijská	1,2 % až 2 %
biela (kaukazská)	3,6 % až 6,5 %
grécka	6 %
maďarská	1,9 %
severoeurópska	1 % až 2 %

Pooperačné použitie u detí

V publikovanej literatúre existujú informácie o tom, že podanie kodeínu deťom po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii viedlo k zriedkavým avšak život ohrozujúcim nežiaducim príhodám vrátane úmrtia z dôvodu obštrukčného spánkového apnoe (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 respiračnej funkcie

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Paracetamol

Rýchlosť absorpcie paracetamolu môžu zvýšiť metoklopramid alebo domperidón, znížiť kolestyramín.

Antikoagulačný efekt warfarínu alebo iných kumarínových liekov sa môže zvýšiť spolu so zvýšeným rizikom krvácania dlhodobým pravidelným denným užívaním paracetamolu. Občasné užívanie nemá významný efekt.

Hepatotoxické látky môžu zvýšiť možnosť kumulácie a predávkovania paracetamolom.

Paracetamol zvyšuje plazmatickú hladinu kyseliny acetylsalicylovej a chloramfenikolu.

Probenecid ovplyvňuje vylučovanie a koncentráciu paracetamolu v plazme.

Induktory mikrozomálnych enzýmov (rifampicín, fenobarbital) môžu zvýšiť toxicitu paracetamolu.

Kodeín

Kodeín môže pôsobiť antagonisticky na účinky metoklopramidu a domperidónu na gastrointestinálnu motilitu.

Kodeín zosilňuje centrálné účinky liekov tlmiacich CNS, vrátane alkoholu, anestetík, hypnotík, sedatív, tricyklických antidepresív a fenotiazínu.

Opiátové analgetiká môžu interagovať s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) s vyústením až do serotonínového syndrómu.

Uvedené liekové interakcie však nie sú klinicky významné pri dodržiavaní odporúčaného dávkovania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Epidemiologické štúdie počas gravidity nepreukázali škodlivé účinky paracetamolu užívaného v odporúčaných dávkach. Nie je vhodné ho podávať v prvom trimestri gravidity.

Užívanie kodeínu sa neodporúča počas gravidity.

Bezpečnosť kombinácie paracetamol - kofeín - kodeín počas tehotenstva nebola stanovená vzhľadom na možné nepriaznivé účinky na vývin plodu. Vzhľadom na možné riziko spontánneho potratu spojeného s konzumáciou kofeínu, je potrebné vyhnúť sa užívaniu v priebehu tehotenstva.

Ak nie je liečba odporúčaná lekárom, lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sa počas tehotenstva nemajú užívať. To zahŕňa použitie počas pôrodu z dôvodu hroziacej respiračnej depresie u novorodenca.

Dojčenie

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale v množstvách, ktoré nie sú klinicky významné. Paracetamol ani jeho metabolity neboli v moči dojčťa preukázané. Patologické zmeny u dojčťa taktiež neboli zaznamenané.

Kodeín sa nesmie užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3). Pri normálnych terapeutických dávkach môžu byť kodeín a jeho aktívny metabolit prítomné v materskom mlieku vo veľmi nízkych dávkach a je nepravdepodobné, že by nepriaznivo ovplyvnili dojča. Ak však má pacientka ultrarýchly metabolizmus CYP2D6, môžu byť v materskom mlieku prítomné vyššie hladiny aktívneho metabolitu, morfinu, čo môže u dojčťa vo veľmi zriedkavých prípadoch viesť k príznakom opiátovej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Morfinová toxicita môže spôsobiť u detí excesívnu ospalosť, hypotóniu a ťažkosti s dojčením alebo dýchaním. V kritických prípadoch môžu nastať problémy s dýchaním a smrť.

Podávanie liekov Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide sa preto počas dojčenia neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide majú mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlo, ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich objavia závrate alebo pavosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú závislé na dávke a individuálnom metabolizme pacienta. Niektorí pacienti sú na vznik nežiaducich účinkov náchylnejší, pretože rýchlejšie konvertujú kodeín na morfín.

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce účinky z klinických štúdií s kodeínom sú zriedkavé a objavovali sa po vyšších dávkach kodeínu, ako sú obsiahnuté v týchto liekoch. Tieto údaje sú nespoľahlivé pre stanovenie povahy a frekvencie nežiaducich účinkov v dávke kodeínu v týchto liekoch.

Nežiaduce účinky z historických dát z klinických štúdií paracetamolu sú jednak málo časté, a tiež z malého množstva expozícií u pacientov.

Post-marketingové skúsenosti

V súlade s vyššie uvedeným, v nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené z rozsiahlych post-marketingových skúseností pri používaní terapeutických dávok a považované za odpovedajúce. Nežiaduce účinky sú rozdelené podľa systémov orgánových tried a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Paracetamol

Nežiaduce účinky paracetamolu zo spontánnych hlásení po uvedení na trh:

Systém	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	anafylaxia kožné hypersenzitívne reakcie vrátane kožnej vyrážky, angioedému a Stevensov-Johnsonovho syndrómu
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	abnormálna funkcia pečene
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé	bronchospazmus u pacientov senzitívnych na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné NSAID

Kodeín

Nežiaduce účinky kodeínu zo spontánnych hlásení po uvedení na trh:

Systém	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Psychické poruchy	neznáme	po dlhodobom užívaní kodeínu vo vysokých dávkach môže dôjsť k liekovej závislosti
Poruchy gastrointestinálneho traktu	neznáme	zápcha, nauzea, vracanie, dyspepsia, sucho v ústach, akútna pankreatitída u pacientov s anamnézou cholecystektómie
Poruchy nervového systému	neznáme	závraty, zhoršenie bolesti hlavy pri dlhodobom užívaní, ospalosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	pruritus, potenie

Kofeín

Nežiaduce účinky kofeínu zo spontánnych hlásení po uvedení na trh:

System	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	neznáme	nervozita, závraty

Ak sú lieky Panadol Ultra tablety a Panadol Ultra Rapide kombinované s kofeínom v potrave, zvyšuje sa pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov kofeínu, ako je nespavosť, neklud, úzkosť, podráždenosť, bolesť hlavy, gastrointestinálne poruchy a palpitácie.

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

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

Paracetamol

Predávkovanie paracetamolom môže spôsobiť zlyhanie pečene, ktoré môže viesť až k potrebe transplantácie pečene alebo úmrtiu.

Liečba: Pri predávkovaní je potrebná okamžitá lekárska starostlivosť, a to aj v prípade, keď príznaky predávkovania nie sú prítomné. Môže byť potrebné podanie N-acetylcysteínu alebo metionínu.

Kodeín

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

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

Kofeín

Predávkovanie kofeínom môže mať za následok bolesť v epigastriu, vracanie, diurézu, tachykardiu alebo srdcové arytmie a stimuláciu CNS (nespavosť, nepokoj, vzrušenie, agitácia, nervozita, triaška a kŕče).

Je nevyhnutné poznamenať, že klinicky významné symptómy pri predávkovaní kofeínom v tomto lieku sa budú prejavovať účinkami predávkovania paracetamolom a súvisiacou pečennou toxicitou.

Liečba: Špecifické antidotum nie je k dispozícii. Podporná liečba antagonistami beta-adrenergických receptorov môže pomôcť zvrátiť kardiotoxické účinky.

Panadol Ultra Rapide

Vysoké dávky hydrogenuhličitanu sodného môžu vyvolať gastrointestinálne symptómy vrátane grgania a nevoľnosti. Okrem toho, vysoké dávky sodíka môžu spôsobiť hypernatriémiu. Mali by byť monitorované elektrolyty a liečba pacienta riadená podľa toho.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, anilidy.

ATC kód: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum bez protizápalového účinku s dobrou gastrointestinálnou znášanlivosťou. Je vhodné u dospelých pacientov i v pediatrii. Mechanizmus účinku je pravdepodobne závislý od inhibície prostaglandínov v centrálnom nervovom systéme. Táto inhibícia je však selektívna. Chýbanie periférnej inhibície prostaglandínov je dôležitou farmakologickou vlastnosťou, ako je napr. pretrvávanie ochranných prostaglandínov v gastrointestinálnom trakte. Paracetamol je preto vhodný najmä pre pacientov s anamnézou ochorenia gastrointestinálneho traktu alebo u pacientov užívajúcich súbežne lieky, kde je periférna inhibícia prostaglandínov nežiaduca (napríklad u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo u starších pacientov). Paracetamol neovplyvňuje glykémiu a je vhodný pre diabetikov. Neovplyvňuje krvnú zrážavosť, nemá vplyv na hladinu kyseliny močovej a jej vylučovanie do moču. Paracetamol možno podávať vo všetkých prípadoch, kde sú kontraindikované salicyláty.

Analgetický účinok paracetamolu po jednorazovom podaní dávky 0,5 – 1 g trvá 3 – 6 hodín, antipyretický 3 – 4 hodiny. Obidva účinky sú porovnateľné s kyselinou acetylsalicylovou v zhodných dávkach.

Kodeín

Kodeín je centrálnie 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 prostredníctvom metabolizmu CYP2D6. Má analgetický, antitusický a antidiaroidný účinok. V prípade, že pacient má nedostatok alebo mu úplne chýba enzým CYP2D6, zodpovedajúci analgetický účinok sa nedosiahne. Pacienti, ktorí sú heterozygotní pre CYP2D6*2A alelu sú klasifikovaní ako ultrarýchli metabolizátori kodeínu. U týchto pacientov je metabolizmus enzýmom CYP2D6 indukovaný a O-demetylácia kodeínu na morfin je zvýšená, čo vedie k zvýšenej tvorbe morfinu. U kodeínu, najmä v kombinácii s inými analgetikami, ako je paracetamol, bol preukázaný účinok na akútnu nociceptívnu bolesť. Kodeín tiež tlmí kašeľ.

Kofeín

Kofeín zvyšuje účinnosť analgézie stimulačným efektom na centrálny nervový systém, ktorý môže zmierniť depresiu, ktorá bolesť často sprevádza. Má mierny diuretický účinok. Klinické údaje ukázali, že kombinácia paracetamol - kofeín poskytuje silnejšiu úľavu od bolesti v porovnaní so štandardnými tabletami paracetamolu ($p \leq 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Koncentrácia v plazme dosahuje vrchol za 15 – 60 minút (Panadol Ultra Rapide) resp. 30 – 60 minút (Panadol Ultra) po podaní per os. Biologický polčas po terapeutických dávkach je 1 – 4 hodiny. Pri ťažkej pečenej insuficiencii dochádza k jeho predĺženiu až na 5 hodín. Pri insuficiencii obličiek sa polčas nepredlžuje, ale keďže

viazne vylučovanie obličkami, je potrebné dávku paracetamolu redukovať. Paracetamol je relatívne rovnomerne distribuovaný do väčšiny telesných tekutín a v terapeutických dávkach je väzba na plazmatické bielkoviny minimálna. Paracetamol sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa obličkami vo forme glukuronidových a sulfátových konjugátov. Asi 5 % paracetamolu sa vylučuje v nezmenenej forme.

Kodeín

Kodeínfosfát je po podaní dobre absorbovaný z gastrointestinálneho traktu a je distribuovaný do telesných tekutín. Po perorálnom podaní sa maximálna koncentrácia v plazme dosiahne približne za 1 hodinu. Maximálne plazmatické koncentrácie kodeínu sú po podaní bežnej terapeutickkej dávky v rozmedzí od 100 do 300 ng/ml.

Plazmatický polčas kodeínu je približne 3 až 4 hodiny. Kodeín sa metabolizuje prostredníctvom pečenevého enzýmu CYP2D6 O-demetyláciou za vzniku morfinu a N-demetyláciou na norkodeín. Kodeín a jeho metabolity sú v pečeni glukuronidované a sulfátované.

Jedinci, heterozygotní pre CYP2D6*2A alelu, sú klasifikovaní ako ultra-rýchli metabolizátori kodeínu. U týchto pacientov je metabolizmus enzýmom CYP2D6 indukovaný a O-demetylácia kodeínu na morfin je zvýšená, čo vedie k zvýšenej tvorbe morfinu. Ak je pacient rozsiahly alebo ultrarýchly metabolizátor, existuje tu zvýšené riziko vzniku nežiaducich toxických účinkov opiátov i pri bežne predpísaných dávkach.

86 % perorálnej dávky je vylúčených do moču počas 24 hodín, 40 – 70 % predstavuje voľný alebo konjugovaný kodeín, 5 – 15 % voľný alebo konjugovaný morfin, 10 – 20 % voľný alebo konjugovaný norkodeín, malé množstvá môžu byť vo forme voľného alebo konjugovaného normorfinu. Stopové množstvá kodeínu sa nachádzajú v stolici. Nezmenené liečivo tvorí 6 až 8 % dávky v moči počas 24 hodín, čo môže byť zvýšené až na 10 % pri zníženom pH moču.

Štúdia, pri ktorej sa podával kodeín v dávke až do 30 mg spolu s paracetamolom v dávke 1 000 mg, ukázala, že kodeín nemal žiadny vplyv na absorpciu paracetamolu. Kombinácia účinných látok v tomto lieku teda nemení biologickú dostupnosť paracetamolu.

Kofeín

Kofeín je rýchlo ale nepravidelne absorbovaný po perorálnom podaní, absorpcia závisí od pH. Kofeín je široko distribuovaný po celom tele. Kofeín je rýchlo distribuovaný do telesnej vody a asi 15 % je viazaných na plazmatické proteíny.

Po perorálnom podaní dávky 100 mg sa maximálna plazmatická koncentrácia 1,5 – 2 µg/ml dosiahne počas 1 – 2 hodín.

Kofeín sa takmer úplne metabolizuje v pečeni oxidáciou a demetyláciou na rôzne deriváty xantínu, ktoré sa vylučujú močom. Stredný plazmatický polčas po perorálnom podaní je približne 4,9 hodiny. Počas 48 hodín je 45 % dávky vylúčených do moču ako 1-metylxantín a 1-metylmočová kyselina.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všetky liečivá sú klinicky používané mnoho rokov. Pre paracetamol je LD₅₀ u myši: (mg/kg) p.o. 338, i.p. 500.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Panadol Ultra tablety

kukuričný škrob
škrob vopred napučaný kukuričný
sorbitan draselný
povidón
mastenec
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
kyselina stearová

Panadol Ultra Rapide

hydrogenuhličitan sodný
sorbitol
sacharín, sodná soľ
laurylsíran sodný
kyselina citrónová
uhličitan sodný
povidón
dimetikón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Panadol Ultra tablety

5 rokov

Panadol Ultra Rapide

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Panadol Ultra tablety

- Biely nepriehľadný PVC /Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka obsahujúca 10, 12, 24, 48 alebo 60 tabliet.
- Biely nepriehľadný PVC/Al blister obsahujúci 10, 12 alebo 24 tabliet, rozkladací PVC obal pripomínajúci peňaženku, text písomnej informácie uvedený na vnútornej strane obalu.
- Biely nepriehľadný PVC blister / dvojvrstvová bezpečnostná Al / PET fólia, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka obsahujúca 10, 12, 24, 48 alebo 60 tabliet.

Panadol Ultra Rapide

Laminátový strip, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 12 alebo 24 šumivých tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Haleon Czech Republic s.r.o.
Hvězdova 1734/2c
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Panadol Ultra tablety
07/0347/03-S

Panadol Ultra Rapide
07/0112/92-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Panadol Ultra Rapide
Dátum prvej registrácie: 29. januára 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2005

Panadol Ultra tablety
Dátum prvej registrácie: 8. decembra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023