

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TALVOSILEN FORTE, 500 mg + 30 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) oraz 30 mg kodeiny fosforanu półwodnego (*Codeini phosphas hemihydricus*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki

Biała, nieprzezroczysta dolna część kapsułki i pomarańczowa górna część kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Talvosilen forte jest wskazany 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 i młodzież w wieku powyżej 12 lat: doustnie, jednorazowo 1 do 2 kapsułek; w razie potrzeby dawkę można powtarzać co 6 do 8 godzin, nie częściej niż 4 razy na dobę.

Dawka paracetamolu zależy od masy ciała oraz wieku pacjenta (zazwyczaj dawka pojedyncza wynosi 10 do 15 mg na kg masy ciała). W ciągu doby nie należy przekraczać łącznej dawki 60 mg/kg masy ciała.

Maksymalna dawka dobową:

- paracetamolu wynosi 4000 mg;

- kodeiny wynosi 240 mg;

co odpowiada 8 kapsułkom.

Masa ciała (wiek)	Dawka jednorazowa (odpowiednia dawka paracetamolu i kodeiny fosforanu półwodnego)	Maksymalna dawka dobową (24 godz.) (odpowiednia dawka paracetamolu i kodeiny fosforanu półwodnego)
od 43 kg (dzieci powyżej 12 lat, młodzież i dorośli)	1 lub 2 kapsułki (co odpowiada 500 lub 1000 mg paracetamolu i 30 lub 60 mg kodeiny fosforanu półwodnego)	do 8 kapsułek (co odpowiada maks. 4000 mg paracetamolu i maks. 240 mg kodeiny fosforanu półwodnego)

Podanej w tabeli maksymalnej dawki dobowej (na 24 godziny) w żadnym przypadku nie wolno

przekraczać.

Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci:

- z niewydolnością wątroby i lekką niewydolnością nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek oraz z zespołem Gilberta-Meulengracha należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy pomiędzy dawkami.

- z ciężką niewydolnością nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) należy zachowywać co najmniej 8-godzinne odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dzieci i młodzież:

Dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 43 kg:

Leku Talvosilen forte 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).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy przyjmować w całości, popijając odpowiednią ilością płynu, pomiędzy posiłkami. Przyjmowanie po jedzeniu może opóźnić działanie.

Nie należy przyjmować kapsułek w pozycji leżącej.

Czas trwania przyjmowania leku powinien określić lekarz prowadzący leczenie.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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 śródsennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego Talvosilen forte nie należy stosować w następujących przypadkach:

- niewydolność oddechowa;
- depresja ośrodka oddechowego;
- utrata przytomności;
- śpiączka;
- zapalenie płuc;

- ostry atak astmy;
- okres przedporodowy;
- zagrożenie porodem przedwczesnym;
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat;
- u kobiet w czasie 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

Ze względu na ryzyko przedawkowania, należy sprawdzić czy inne przyjmowane równolegle leki nie zawierają paracetamolu i (lub) kodeiny.

Talvosilen forte można stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w następujących przypadkach:

- uzależnienie od opioidów;
- zaburzenia świadomości;
- stany z podwyższeniem ciśnienia śródczaszkowego;
- zaburzenia ośrodka oddechowego i czynności układu oddechowego;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Talvosilen forte należy stosować ze szczególną ostrożnością (tzn. z wydłużeniem odstępów pomiędzy dawkami lub w zmniejszonych dawkach) oraz pod kontrolą lekarza w następujących przypadkach:

- niewydolność hepatocytów (wskaźnik Child-Pugh < 9);
- przewlekły alkoholizm;
- ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min) oraz pacjenci poddawani dializie;
- zespół Gilberta-Meulengrachta;
- choroby mogące przebiegać ze zmniejszeniem stężenia glutationu (np. w przypadku cukrzycy, zakażenia HIV, zespołu Downa, nowotworów);
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. 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.

Jednak u pacjenta 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.

Należy kontrolować indywidualną reakcję pacjenta na lek, w celu szybkiego rozpoznania ewentualnego względnego przedawkowania. Szczególnie dotyczy to pacjentów w starszym wieku, z osłabioną czynnością nerek oraz z zaburzeniami oddychania (niebezpieczeństwo obrzęku płuc).

Ogólnymi objawami toksyczności opioidów są: dezorientacja, senność, płytki oddech, małe 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 publikowanej 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 metabolizują kodeinę do morfiny.

Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Talvosilen forte nie jest zalecany 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.

Ciężkie objawy ostrej nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwowano bardzo rzadko.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pacjent powinien odstawić lek i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przekroczenie zalecanej dawki może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby.

W przypadku dłuższego stosowania paracetamolu w dużych dawkach mogą wystąpić bóle głowy, których nie wolno leczyć za pomocą podwyższonych dawek leku produktu leczniczego. W takich przypadkach nie należy dalej przyjmować leku przeciwbólowego bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza w połączeniu z lekami przeciwbólowymi o działaniu przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek i wystąpienia ryzyka niewydolności nerek (nefropatia po analgetykach).

Nie należy nagle przerywać leczenia, jeśli produkt leczniczy stosowany był długotrwałe, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego. Mogą wystąpić bóle głowy oraz zmęczenie, bóle mięśniowe, zdenerwowanie i objawy wegetatywne. Objawy odstawienia ustępują zazwyczaj samoistnie w ciągu kilku dni. Należy poinstruować pacjenta, że w takich przypadkach nie powinien

ponownie zaczynać przyjmowania leków przeciwbólowych, bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku obniżonego ciśnienia krwi z jednoczesną hipowolemią nie należy stosować tego produktu leczniczego w dużych dawkach.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis) spowodowanej przez kwasinę 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. alkoholizm w fazie przewlekłej), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasinę 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.

Podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego, podobnie jak w przypadku innych leków zawierających kodeinę, istnieje ryzyko uzależnienia.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u osób uzależnionych w przeszłości od opioidów.

Kodeina jest stosowana jako środek zastępczy przez osoby uzależnione od heroiny. Osoby uzależnione od alkoholu i leków uspokajających mają skłonności do nadużywania kodeiny.

Leki zawierające kodeinę mogą być wydawane tylko z przepisu lekarza i stosowane pod ciągłą kontrolą lekarską. Należy poinstruować pacjenta, że odstępowanie osobom trzecim leków przepisywanych pacjentowi przez lekarza jest niedozwolone.

Leczenie pacjentów po cholecystektomii należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Ze względu na skurcz zwieracza Oddiego mogą wystąpić objawy przypominające zawał serca oraz nasilenie objawów związanych z istniejącym zapaleniem trzustki.

U pacjentów otrzymujących duże dawki i u bardzo wrażliwych osób mogą wystąpić związane z dawką zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej i zaburzenia ostrości wzroku. Ponadto może wystąpić depresja oddechowa i euforia.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne:

Jednoczesne stosowanie leku Talvosilen forte i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na to ryzyko jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających należy zarezerwować dla pacjentów, u których alternatywne metody leczenia nie są możliwe. Jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o przepisaniu leku Talvosilen forte jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych zaburzających czynność ośrodkowego układu

nerwowego, takich jak leki uspokajające, nasenne lub psychotropowe (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, perfenazyna) czy leków przeciwhistaminowych (np. prometazyna, meklozyna) obniżających ciśnienie, jak również innych leków przeciwbólowych, a także picie alkoholu może nasilić działanie uspokajające i depresję ośrodkowego układu oddechowego.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub podobne leki:

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewnymi lekami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu addytywnego działania hamującego na OUN. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających metabolizm wątrobowy, jak niektóre leki nasenne i przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyny może powodować uszkodzenie wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu. Dotyczy to również substancji potencjalnie hepatotoksycznych oraz nadużywania alkoholu.

Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem i (lub) lekami spowalniającymi opróżnianie żołądka (np. propentelina) może opóźnić wchłanianie paracetamolu oraz wystąpienie efektu leczniczego.

Przyjmowanie produktu leczniczego z lekami przyspieszającymi opróżnianie żołądka (jak np. metoklopramid) może nasilić wchłanianie paracetamolu oraz efekt leczniczy.

Produkt leczniczy podawany jednocześnie z AZT (zydowudyna) nasila działanie toksyczne zydowudyny na szpik kostny.

Przyjmowanie probenecydu utrudnia sprzęganie paracetamolu z kwasem glukuronowym i prowadzi do około dwukrotnego zmniejszenia klirensu paracetamolu. Przy jednoczesnym przyjmowaniu probenecydu należy zmniejszyć dawkę paracetamolu.

Kolestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu.

Podczas przyjmowania produktu leczniczego Talvosilen forte należy unikać picia alkoholu, ponieważ efekt addytywny alkoholu ze składnikami leku prowadzi do znacznego zmniejszenia wydolności psychomotorycznej organizmu. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, amitryptylina) oraz opipramol mogą nasilać depresję ośrodkowego układu oddechowego wywołaną przez kodeinę.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO (takich jak np. tranilcypromina) nasila działania na ośrodkowy układ nerwowy oraz inne działania niepożądane w stopniu trudnym do przewidzenia. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Talvosilen forte można rozpocząć dopiero po dwóch tygodniach od zakończenia terapii lekami z grupy inhibitorów MAO.

Jednoczesne stosowanie z częściowymi agonistami (lub antagonistami) opioidowymi, takimi jak np. buprenorfina, pentazocyna może osłabić działania leku produktu leczniczego.

Cymetydyna i inne leki zmieniające metabolizm wątrobowy mogą nasilać działanie produktu leczniczego Talvosilen forte. Podczas jednoczesnego stosowania cymetydyny z morfiną obserwowano zahamowanie rozkładu metabolicznego morfiny, stężenia prowadzące do wzrostu jej stężenia w osoczu krwi. Nie można wykluczyć wystąpienia takiej reakcji również w przypadku kodeiny.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza warfaryny, może zwiększać poziomy INR i może zwiększać ryzyko krwawienia. Dlatego długotrwałe podawanie paracetamolu (dłużej niż 10 dni) pacjentom leczonym lekami przeciwzakrzepowymi powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza. Zalecane jest monitorowanie wartości INR. Sporadyczne stosowanie paracetamolu nie ma istotnego wpływu na tendencję do krwawień.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną,

ponieważ jednocześnie ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasinę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Paracetamol zawarty w produkcie leczniczym Talvosilen forte może wywierać pewien wpływ na wyniki oznaczeń stężenia kwasu moczowego oraz cukru we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały związku między przyjmowaniem paracetamolu w pierwszych trzech - czterech miesiącach ciąży a występowaniem wad rozwojowych płodu.

Odnotowano jednak znaczący związek pomiędzy wadami rozwojowymi układu oddechowego a przyjmowaniem kodeiny w pierwszych trzech miesiącach ciąży.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży pojedyncze dawki można stosować jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

W okresie przedporodowym oraz w przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym stosowanie produktu leczniczego Talvosilen forte jest przeciwwskazane, ponieważ kodeina przechodzi przez łożysko i może hamować czynność oddechową u noworodka.

W przypadku długotrwałego przyjmowania kodeiny może rozwinąć się u płodu uzależnienie od opioidów. Stosowanie kodeiny w ostatnim trymestrze ciąży może powodować wystąpienie zespołu odstawiennego u noworodków, niezależnie od dawki.

Karmienie piersią

Leku Talvosilen forte nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Paracetamol i kodeina, a także morfina będąca jej metabolitem, przenikają do mleka kobiecego.

W zalecanych dawkach leczniczych kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby niekorzystnie wpływały na karmione piersią niemowlę. Jeżeli jednak pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6, w mleku matki 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 do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Talvosilen forte może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, nawet jeśli jest przyjmowany zgodnie z zaleceniem lekarza.

Podczas stosowania produktu leczniczego Talvosilen forte nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania

bardzo często ($\geq 1/10$);
 często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
 niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
 rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
 bardzo rzadko ($< 1/10000$);

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	Rzadko	Alergiczna małopłytkowość, leukocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk naczynioruchowy, duszność, wzmożone pocenie, nudności, gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi prowadzące do wstrząsu
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, niewielkie bóle głowy
	Często	Niewielka senność
	Niezbyt często	Zaburzenia snu
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	Niezbyt często	Szumy uszne
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Często	Zmniejszenie ciśnienia krwi i omdlenia podczas przyjmowania dużych dawek
<u>Zaburzenia układu oddechowego</u>	Niezbyt często	Skrócenie oddechu
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli (tzw. astma po analgetykach) Obrzęk płuc może wystąpić przy dużych dawkach, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi poprzednio zaburzeniami czynności płuc
<u>Zaburzenia układu pokarmowego</u>	Bardzo często	Nudności, wymioty, zaparcia
	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej

<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	Rzadko	Wzrost specyficznych dla wątroby wartości laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych)
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Niezbyt często	Świąd, rumień, wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Ostre reakcje alergiczne, w tym zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

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.

Nie zgłaszano dotychczas, by podczas stosowania produktu leczniczego zgodnie z jego przeznaczeniem zwiększył się zakres i rodzaj działań niepożądanych pochodzących od poszczególnych składników połączonych w jeden produkt złożony.

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 krajowego systemu zgłaszania działań niepożądanych:

Polska

Departament 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Talvosilen forte mogą wystąpić objawy zatrucia, które odpowiadają objawom zatrucia poszczególnymi składnikami produktu.

Objawy zatruc

Paracetamol

Ryzyko zatrucia dotyczy szczególnie małych dzieci, osób w podeszłym wieku, z chorobami wątroby, uzależnionych od alkoholu, niedożywionych oraz przyjmujących jednocześnie leki indukujące enzymy. W takich przypadkach przedawkowanie może nawet doprowadzić do śmierci.

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie paracetamolu może w ciągu kilku do kilkunastu godzin spowodować nudności, wymioty, nadmierne pocenie, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo, że zaczyna rozwijać się uszkodzenie wątroby, które następnie daje objawy rozpierania w nadbrzuszu, powrót nudności i żółtaczkę.

Przedawkowanie po podaniu ok. 6 g lub większej dawki paracetamolu jednorazowo u osoby dorosłej lub jednorazowo 140 mg/kg masy ciała u dziecka, powoduje obumieranie komórek wątroby, co może prowadzić do całkowitej, nieodwracalnej martwicy, później do niewydolności hepatocytów, kwasicy metabolicznej oraz encefalopatii. To z kolei może powodować śpiączkę — nawet ze skutkiem śmiertelnym. Jednocześnie obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT) i dehydrogenazy mleczanowej oraz zwiększone stężenie bilirubiny, w połączeniu z wydłużeniem czasu protrombinowego co może wystąpić 12 do 48 godzin od momentu przyjęcia leku. Objawy kliniczne i uszkodzenie wątroby zaczynają być widoczne zazwyczaj po 2 dobach i osiągają swój szczyt po 4-6 dobach.

Również w przypadkach, gdy uszkodzenie wątroby nie jest ciężkie, może pojawić się ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików. Do innych objawów niezależnych od wątroby, które obserwowano po przedawkowaniu paracetamolu, należą anomalie tkanki mięśnia sercowego i stany zapalne trzustki.

Kodeina

Po przedawkowaniu kodeiny mogą wystąpić: zahamowanie ośrodka oddechowego, senność, śpiączka, zwężenie źrenic, wymioty, bóle głowy, zatrzymanie moczu i zaparcie. Obserwowano również sinicę, niedotlenienie narządów, zimną skórę, atonię mięśni szkieletowych, w niektórych przypadkach bradykardię i gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi. Czasami, zwłaszcza u dzieci, występują skurcze mięśniowe.

Objawy te mogą się nasilić przy jednoczesnym spożyciu alkoholu lub przyjęciu leków zaburzających czynność ośrodkowego układu nerwowego.

Kodeina, zwłaszcza w dawkach powyżej 60 mg, może zwiększać napięcie mięśniówki gładkiej.

Leczenie zatruc

Paracetamol

W momencie podejrzenia zatrucia paracetamolem:

- zaleca się oznaczenie stężenia paracetamolu w osoczu krwi;
- przeprowadzenie hemodializy może zmniejszyć stężenie paracetamolu we krwi;
- w ciągu pierwszych 10 godzin wskazane jest dożylne podanie substancji będącej donorem grup SH, np. N-acetylocysteiny. N-acetylocysteina wykazuje w pewnym stopniu działanie ochronne nawet po upływie 10 godzin, aż do 48 godzin od momentu zatrucia. W takim przypadku zaleca się podawanie przez dłuższy okres.

Inne możliwości terapeutyczne leczenia zatruc paracetamolem wdraża się w zależności od zakresu, stadium zatrucia i objawów klinicznych, zgodnie z zasadami postępowania w intensywnej terapii.

Kodeina

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych po podaniu dawki kodeiny powyżej 2 mg/kg masy ciała należy monitorować oddech w warunkach zapewniających możliwość reanimacji, aż do ustąpienia objawów. W przypadku braku objawów zaleca się obserwację przez co najmniej 6 godzin od momentu zatrucia.

Zniesienie skutków działania kodeiny, przejawiających się depresją ośrodka oddechowego, można uzyskać podając antagonistę opioidów, np. nalokson. Nalokson można podać więcej niż jeden raz, ponieważ działanie kodeiny utrzymuje się dłużej niż działanie naloksonu. W przypadku, gdy nie ma możliwości podania naloksonu, wskazane jest leczenie objawowe, zwłaszcza ułożenie pacjenta w pozycji bocznej bezpiecznej, prowadzenie sztucznego oddychania i terapia przeciwwstrząsowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Paracetamol

Paracetamol wykazuje właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i bardzo słabe przeciwzapalne. Hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. Skutkiem jest zmniejszenie wrażliwości na działanie mediatorów: kininy i serotoniny, oraz podwyższenie progu bólowego. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu powoduje działanie przeciwgorączkowe.

Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi. Nie hamuje syntezy prostaglandyn w tkankach obwodowych.

Kodeina

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Kodeina działa poprzez receptory opioidowe μ , choć kodeina ma małe powinowactwo do tych receptorów, a jej 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.

Działanie złożonego produktu leczniczego jest dłuższe i silniejsze niż każdego ze składników oddzielnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie:

Paracetamol po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po ok. 0,5-1,5 h.

Metabolizm:

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie - sprzęgany z kwasem glukuronowym i siarkowym (odpowiednio w 55% i 35%). Powstający w niewielkiej ilości hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinonoimina jest szybko wiązany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu w przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu.

Eliminacja:

Paracetamol jest wydalany przez nerki. 90% przyjętej dawki zostaje wydalone przez nerki w ciągu

24 godzin, głównie w postaci glukuronianu (60–80%) lub siarczanu (20–30%). Mniej niż 5% wydala się w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. W przypadkach zaburzeń czynności wątroby i nerek, przedawkowania leku a także u noworodków okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Siła i czas trwania działania (średnio 4 do 6 godzin) są więc przybliżeniu proporcjonalne do stężenia paracetamolu w osoczu krwi.

Całkowite wydalenie następuje w czasie ok. 24 godzin.

Niewydolność nerek:

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek ($GFR < 30$ ml/min) wydalenie paracetamolu i jego metabolitów jest opóźnione.

Kodeina

Wchłanianie:

Kodeina wchłania się szybko po podaniu doustnym, maksymalne stężenie w osoczu krwi osiąga w przybliżeniu po 1 godzinie od podania.

Kodeina przenika przez łożysko. Po przyjęciu dużych dawek, w mleku kobiecym wykrywa się stężenia aktywne farmakologicznie.

Metabolizm:

Kodeina metabolizowana jest w wątrobie (znaczne różnice osobnicze). Główne metabolity to morfina i norkodeina oraz produkty sprzęgania morfiny i kodeiny (produkty końcowe). Stężenia produktów sprzęgania są znacznie wyższe niż substancji wyjściowych.

Eliminacja:

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3 do 5 godzin i zwiększa się do 9-18 godzin w przypadkach zaburzenia czynności nerek; jest także dłuższy u osób w podeszłym wieku. Tylko około 10% kodeiny wydalaną jest z moczem w postaci niezmienionej.

Paracetamol i kodeina mają podobną szybkość wchłaniania i podobny czas osiągnięcia maksymalnych stężeń w osoczu krwi, mniej więcej równe okresy działania, brak interakcji na szlakach biotransformacyjnych oraz brak wzajemnych utrudnień wydalenia przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol

W badaniach na zwierzętach, dotyczących zatruc subprzewlekłych i przewlekłych u szczurów i myszy, występowały uszkodzenia w przewodzie pokarmowym, zmiany we krwi, zwyrodnienie wątroby i nerek (martwica miększa). Uszkodzenia wynikają z mechanizmu działania oraz z metabolizmu paracetamolu.

Metabolity, które uznaje się za przyczynę działania toksycznego i wynikających z niego zmian w narządach, wykrywano także u ludzi. W ciągu długotrwałego (1 rok) stosowania dawek z zakresu terapeutycznego obserwowano (bardzo rzadko) przypadki odwracalnego, przewlekłego agresywnego zapalenia wątroby.

Po 3-tygodniowym stosowaniu paracetamolu w dawkach subtoksycznych mogą wystąpić objawy zatrucia. Dlatego nie należy stosować paracetamolu przez dłuższy okres ani w dużych dawkach.

Rozległe badania nie wykazały istotnej genotoksyczności paracetamolu w zakresie dawek terapeutycznych, tzn. nietoksycznych.

Długotrwałe badania na szczurach i myszach nie wykazały zależności między działaniem rakotwórczym a podawaniem paracetamolu w dawkach nietoksycznych dla wątroby.

Paracetamol przechodzi przez łożysko.

Z badań na zwierzętach oraz dotychczasowych doświadczeń dotyczących ludzi nie uzyskano danych wskazujących na działanie uszkodzające płód.

Kodeina

Brak szczegółowych danych na temat mutagenności kodeiny. Długookresowe badania na szczurach i myszach nie wykazały związku między podawaniem kodeiny a działaniem rakotwórczym.

Z badań na zwierzętach uzyskano dane wskazujące na pewien potencjał teratogeny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Talk

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku

10 kapsułek (1 blister po 10 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstraße 1

D-81479 München

Tel. + 49 89 / 7 49 87-0

e-mail: contact@bene-arzneimittel.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7768

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.10.2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.2025