

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Talvosilen 500 mg/20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje paracetamol 500 mg a codeini phosphas hemihydricus 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis: bílé kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně vyraženo talvosilen.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Talvosilen tablety se používají k odstranění středně silné, až silné bolesti různého původu, např. při bolesti hlavy a zubů, při bolesti nervového původu, bolesti při zraněních a operacích, bolesti při degenerativních revmatických onemocněních jako je artróza nebo bolesti při onemocněních nádorových.

Přípravek Talvosilen tablety je určen pro dospělé a dospívající od 12 let.

Dospívající ve věku 12 až 18 let:

Vzhledem k obsahu kodeinu je přípravek indikován u pacientů starších 12 let k léčbě akutní středně silné bolesti, kterou nelze zmírnit jinými analgetiky jako je paracetamol nebo ibuprofen (použitými samostatně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších osob) užívají 1 až 2 tablety přípravku Talvosilen, maximálně 4krát denně (v pravidelných intervalech 4 až 8 hodin). Osoby s hmotností do 60 kg by měly užívat jako jednotlivou dávku 1 toboleku (500 mg paracetamolu), osoby s hmotností nad 60 kg mohou užívat v případě potřeby jako jednorázovou dávku 2 tablety (1000 mg paracetamolu). Minimální interval 4 hodiny mezi jednotlivými dávkami musí být dodržován. Maximální denní dávka je 4000 mg paracetamolu a 240 mg hemihydrátu kodein-fosfátu.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 12-18 let (s hmotností větší než 43 kg) užívají 500 mg paracetamolu (1 tabletu) v časovém odstupu 6-8 hodin.

Maximální denní dávka u dospívajících ve věku 12-18 let jsou 4 tablety.

Děti mladší 12 let:

Přípravek není určen pro děti mladší 12 let. Kodein se nesmí podávat dětem mladším 12 let vzhledem k riziku toxicity opioidů v důsledku variabilního a nepředvídatelného metabolismu kodeinu na morfin (viz bod 4.3 a 4.4).

Starší osoby: dávkování je stejné jako u ostatních dospělých.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin a jater:

Při poruše funkce ledvin nebo jater, právě tak jako při Gilbertově syndromu (Meulengrachtova nemoc) je nutné snížení dávek nebo prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami. Při glomerulární filtraci 50-10 ml/min. lze podávat 500 mg paracetamolu v intervalu 6 hodin, při hodnotě nižší než 10 ml/min. v intervalu 8 hodin.

Způsob a délka podávání

Tablety se polykají buď celé nebo je lze rozpůlit (rozpůlení usnadňuje polknutí, nezajišťuje přesnou poloviční dávku), nerozkousané a zapijí se dostatečným množstvím tekutiny.

Podání po jídle může způsobit opožděný nástup účinku.

Délku užívání určí lékař. Dlouhodobá léčba přípravkem Talvosilen není vhodná (viz bod 5.3).

Přípravky obsahující kodein se mají užívat v nejnižší účinné dávce co nejkratší dobu.

Délku léčby u všech pacientů je třeba omezit na 3 dny a pokud nedojde k dostatečné úlevě od bolesti, je třeba pacienty/ošetřující osoby poučit, aby se poradili s lékařem.

4.3 Kontraindikace

Přípravek se nesmí používat:

- při hypersenzitivitě na paracetamol a/nebo kodein nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u závažné poruchy funkce jater, u akutní hepatitidy
- u onemocnění, u nichž je nutno zamezit útlumu dechového centra
- při akutním bronchiálním astmatu
- při poranění hlavy
- při zvýšeném nitrolebním tlaku
- v případě chirurgického zásahu v oblasti žlučových cest
- při paralytickém ileu
- společně s inhibitory MAO nebo do 14 dní po jejich podání
- při závislosti na opioidech
- u všech pediatrických pacientů (0-18 let), kteří podstoupí tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu syndromu obstrukční spánkové apnoe, kvůli zvýšenému riziku rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí (viz bod 4.4)
- u kojících žen (viz bod 4.6)
- u ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6

Opioidní analgetika se nesmí používat u komatózních pacientů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů se změnami jaterních funkcí a u pacientů dlouhodobě užívajících vyšší dávky paracetamolu se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů.

Při terapii perorálními antikoagulancii a při současném dlouhodobém podávání vyšších dávek paracetamolu, zvláště v kombinaci s dextropropoxyfenem či kodeinem, je nutná kontrola

protrombinového času.

Přípravek by neměl být používán při abúzu omamných a psychotropních látek a při poruchách vědomí.

Přípravek musí být používán s opatrností při Gilbertově syndromu (Meulengrachtova nemoc), při geneticky podmíněném nedostatku glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy, hemolytické anemii, hypertrofii prostaty a u pacientů s onemocněním ledvin. Při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit možnost poškození ledvin.

Při chronické zácpě se nesmí přípravek Talvosilen podávat delší dobu. Při akutním průjmu např. v souvislosti s ulcerózní nebo antibiotiky vyvolanou kolitidou není vhodné přípravek podávat.

Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje. Paracetamol může být již v dávkách nad 8 g denně hepatotoxický. Jaterní poškození se však může vyvinout i při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky. Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Pacienty je třeba upozornit, aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol.

Pokud se přípravek Talvosilen užívá delší dobu – tak jako u všech přípravků obsahujících kodein - je možnost vzniku lékové závislosti.

Při podávání vyšších dávek analgetik delší dobu se mohou projevit bolesti hlavy, které se nesmí léčit zvýšenými dávkami léčivých přípravků. Návykovost zvláště při kombinaci několika látek utišujících bolest může vést k trvalému poškození ledvin.

Přípravek není určen pro děti mladší 12 let.

CYP2D6 metabolismus

Kodein je jaterním enzymem CYP2D6 metabolisován na morfin, jeho aktivní metabolit. Jestliže má pacient nedostatek tohoto enzymu nebo jej vůbec nemá, nedosáhne se požadovaného analgetického účinku. Odhady ukazují, že nedostatek CYP2D6 může mít až 7% populace bílé /kavkazské) rasy. Pokud je však pacient extenzivní nebo ultrarychlý metabolizátor CYP2D6, má zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků z důvodu toxicity opiátů a to i při běžně předepisovaných dávkách. U těchto pacientů dochází k rychlé přeměně kodeinu na morfin, což vede ke zvýšeným hladinám morfinu v séru.

Mezi obvyklé příznaky opiátové toxicity patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, malé zorničky, nauzea, zvracení, zácpa a nechutenství. V závažných případech může zahrnovat příznaky oběhové a respirační deprese, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně i fatální. Odhady prevalence ultra-rychlého metabolismu v různých populacích jsou shrnuty níže:

<i>Populace</i>	<i>Prevalence %</i>
Africká/Etiopská	29%
Afroamerická	3,4% až 6,5%
Asijská	1,2% až 2%
Bílá/Kavkazská	3,6% až 6,5%
Řecká	6%
Maďarská	1,9%
Severoevropská	1% až 2%

Pooperační použití u dospívajících

V publikované literatuře existují informace o tom, že podání kodeinu po tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedlo ke vzácným avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám včetně úmrtí (viz rovněž bod 4.3). Všem dospívajícím byly

podány dávky kodeinu, které byly v rámci správného dávkovacího rozmezí; existují však důkazy o tom, že tyto dospívající byli buď extenzivními nebo ultrarychlými metabolizátory kodeinu na morfin.

Dospívající s poruchou respiračních funkcí

Použití kodeinu se nedoporučuje u dospívajících, kteří mohou mít poruchu respirační funkce, včetně neuromuskulárních onemocnění, závažných onemocnění srdce či respiračních onemocnění, infekcí horních cest dýchacích či plic, mnohočetných poranění nebo rozsáhlých chirurgických zákroků. Tyto faktory mohou zhoršit příznaky morfinové toxicity.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Talvosilen a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Talvosilen současně se sedativy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Paracetamol

Současné užívání hepatotoxických léků nebo léků, které indukují jaterní enzymy např. hypnotika a antiepileptika (jako jsou glutethimid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a rifampicin může zvýšit riziko toxicity paracetamolu a dávky paracetamolu, které jsou jinak neškodné, mohou způsobit poškození jater. Totéž platí pro současné požívání alkoholu.

Paracetamol může snižovat vylučování chloramfenikolu z těla a tím zvyšovat jeho nežádoucí účinky.

Současné podávání potravin a léků zpomalujících vyprazdňování žaludku může vést ke zpomalenému nástupu účinku paracetamolu.

Při současném dlouhodobém podávání warfarinu nebo jiných kumarinových derivátů s paracetamolem ve vyšších dávkách (více než 2 g denně) může dojít ke zvýšení

antikoagulačního účinku s projevem krvácení. Proto při současném podávání se doporučuje častěji sledovat protrombinový čas.

Při současném podávání paracetamolu a lamotriginu byla zjištěna snížená účinnost lamotriginu při zvýšení jeho jaterní clearance.

Současné podávání s kyselinou acetylsalicylovou nebo jinými nesteroidními antirevmatiky ve vyšších dávkách může vést k analgetické nefropatii.

Perorální antikoncepce může zrychlovat clearanci paracetamolu.

Absorpce paracetamolu může být urychlena podáním metoklopramidu nebo domperidonu, naproti tomu podáním kolestyraminu se může absorpce zpomalit.

Probenecid ovlivňuje vylučování a plazmatickou koncentraci paracetamolu.

Při současném užívání paracetamolu a zidovudinu bylo pozorováno zvýšení sklonu k rozvoji neutropenie a hepatotoxicity. Tento přípravek by měl být podáván současně se zidovudinem

pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika.

Kodein

Kodein může vyvolat kašlací reflex, a proto je nutné se vyvarovat současného užívání s látkami usnadňujícími odkašlávání.

Analgetický a antitusický účinek kodeinu zvyšuje metachalon. Současná aplikace metachalonu a erytromycinu s kodeinem může vyvolat přechodný extrapyramidový syndrom.

Analgetický účinek kodeinu zvyšují inhibitory MAO, tymoleptika, fyzostigmin a neostigmin. Snižují ho naloxon, nalorfin a pentazocin.

Kodein potencuje analgetický účinek analgetik a antipyretik včetně kyseliny acetylsalicylové. Současné užívání přípravku Talvosilen a přípravků na spaní (hypnotika) nebo současné pití alkoholu zvyšuje tlumivé účinky.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití kombinace paracetamol a kodein během těhotenství není u lidí doložena. Pokusy na zvířatech rovněž nebyly prováděny. Paracetamol i kodein prostupují placentární bariérou. Při studiích celé řady matek a dítěte nebyla nalezena souvislost s podáváním paracetamolu a poškozením plodu během prvních 3 až 4 měsíců. Naopak při podávání kodeinu u lidí byla určena závislost mezi podáváním a vznikem dýchacích potíží v prvních 4 měsících těhotenství. Při dlouhodobém podávání kodeinu mohou v posledním trimestru vzniknout u novorozence různé zánětlivé procesy. Rovněž mohou u novorozence vzniknout dýchací potíže. Použití kombinace paracetamolu s kodeinem během těhotenství je třeba pečlivě zvážit s ohledem na poměr prospěchu a rizika léčby.

Kojení

Nejsou údaje o používání kombinace paracetamolu a kodeinu během kojení.

Samotný paracetamol lze používat během kojení v běžně doporučených dávkách. Přestože paracetamol byl prokázán v malém množství v mléce kojících žen, nebyl paracetamol ani jeho metabolity prokázány v moči kojence. Patologické změny u kojence nebyly rovněž zaznamenány.

Kodein se nesmí užívat během kojení (viz bod 4.3).

Při normálních terapeutických dávkách mohou být kodein a jeho aktivní metabolit přítomny v mateřském mléce ve velmi nízkých dávkách a je nepravděpodobné, že by nepříznivě ovlivnily kojence. Pokud však má pacientka ultra-rychlý CYP2D6 metabolismus mohou být v mateřském mléce přítomny vyšší hladiny aktivního metabolitu-morfinu, což může u kojence ve velmi vzácných případech vést k příznakům opiátové toxicity, která může být smrtelná. Z těchto důvodů se nesmí přípravek Talvosilen užívat během kojení.

Fertilita

Studie chronické toxicity paracetamolu u zvířat prokázaly výskyt atrofie varlat a inhibici spermatogeneze, relevance tohoto nálezu u člověka však není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování např. při řízení dopravních prostředků, obsluze strojů, práci ve výškách apod.

4.8 Nežádoucí účinky

V přehledu jsou použity následující definice frekvencí výskytu:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10000$

včetně jednotlivých případů

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	alergická trombocytopenie, leukocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie (ojedinělé případy)
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	reakce z přecitlivělosti jako Quinckeho edém, dušnost, návaly potu, nevolnost, pokles krevního tlaku až šok (ojedinělé případy)
Poruchy nervového systému	časté	únavy, závratě, lehké bolesti hlavy
	méně časté	poruchy spánku
	velmi vzácné	útlum dechových funkcí (při vyšších dávkách nebo u pacientů se zvýšeným nitrolebním tlakem nebo poraněním hlavy) euforie/dysforie (při vysokých dávkách) zhoršení vizuálně motorické koordinace (u vyšších dávek), zmatenost
Poruchy oka	vzácné	poruchy vidění/miosa (při vysokých dávkách)
Poruchy ucha a labyrintu	vzácné	tinnitus
Cévní poruchy	časté	Pokles krevního tlaku, synkopy (při požití vysokých dávek)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	dušnost
	velmi vzácné	bronchospasmus (analgetické astma) edém plic (při vysokých dávkách, zejména u osob s poruchou plicních funkcí)
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení (zejména zpočátku), zácpa
	vzácné	sucho v ústech, pankreatitida, nechutenství
Poruchy jater žlučových cest	Není známo	Zvýšené hodnoty jaterních testů, cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	pruritus, zarudnutí kůže, kopřivka (urticaria)
	vzácné	alergické exantémy

	velmi vzácné	závažné kožní reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
--	--------------	---

Upozornění: Při dlouhotrvajícím užívání vyšších dávek je možný vznik závislosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a léčba předávkování kombinace paracetamolu a kodeinu vykazují příznaky a možnosti terapie intoxikace jednotlivých složek přípravku.

Paracetamol:

Příznaky intoxikace

Intoxikace paracetamolem po podání vyšších dávek se projeví během 24 – 48 hodin. Mohou se objevit poruchy jaterních funkcí jako jaterní nekróza až kóma, které může být fatální. Kromě toho byla popsána poškození funkce ledvin jako tubulární nekróza.

Jako příznaky předávkování se v 1. fázi (1. den) může objevit nauzea, pocení, nespavost a celkově pocit únavy. Ve 2. fázi (2. den) zlepšení subjektivních pocitů, slabé bolesti celého těla, zvětšení jater, zvýšení hladiny aminotransferáz a bilirubinu, prodloužení protrombinového času, opožděné vylučování moči. Ve 3. fázi (počínaje 3. dnem) vysoké hodnoty aminotransferáz, žloutenka, hypoglykemie, přechod k jaternímu kómatu.

Léčba intoxikace:

Při intoxikaci paracetamolem:

- během prvních 6 hodin je nutné určení plazmatické koncentrace paracetamolu, stejně jako výplach žaludku,
- dialýza může plazmatickou koncentraci snížit,
- intravenózní dávka cysteaminu nebo acetylcysteinu, pokud možno v prvních 8 hodinách po intoxikaci, může vázat toxické metabolity.

Další léčba intoxikace paracetamolem se řídí rozsahem, stadiem a klinickými příznaky a použijí se běžné zásady intenzivní léčby.

Kodein:

Příznaky intoxikace:

Typickým příznakem předávkování kodeinu je extrémní deprese dechových funkcí. Příznaky jsou do značné míry shodné s příznaky otravy morfinem, s extrémní somnolencí až kómatem, a většinou jsou spojené s miosou, často se zvracením, bolestmi hlavy, retencí moče a stolice. Vyskytuje se cyanóza, hypoxie, chladná kůže, ztráta svalového tonu kosterního svalstva a areflexie někdy bradykardie a pokles krevního tlaku, příležitostně cerebrální křeče, především

u dětí.

Léčba intoxikace:

Při dávkách přes 2 mg kodeinu na kg tělesné hmotnosti a klinických symptomech je nutné pozorovat dýchání, a to až do vymizení příznaků otravy. Chybí-li příznaky, je nutné pozorovat dýchání nejméně 6 hodin po podání.

Při kómatu nebo manifestní poruše dýchání se podává antagonistu opiátů naloxon, a to v dávce 10µ/kg i.v. Opakovat dávku za 30-60 minut.

Dávka naloxonu se musí zopakovat v případě, že účinek kodeinu trvá déle než účinek naloxonu. V případě, že nemůže být podán naloxon, je nutné upravit dýchání a zavést protišokovou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přírodní opiové alkaloidy, kodein kombinace kromě psycholeptik

ATC kód: N02AA59

Talvosilen je dvousložkový přípravek, který obsahuje paracetamol a kodein. Paracetamol je analgetikum-antipyretikum bez antiflogistické aktivity a s dobrou gastrointestinální snášenlivostí, což je vhodné pro pediatrii i pro dospělé pacienty. Neovlivňuje glykémii a je tedy vhodný i pro diabetiky. Protože neovlivňuje výrazně krevní srážlivost ani u pacientů užívajících perorální antikoagulantia, lze jej rovněž použít u hemofiliků.

Nemá vliv na hladinu kyseliny močové a její vylučování do moči. Lze jej použít všude tam, kde jsou kontraindikovány salicyláty. Analgetický účinek paracetamolu po jednorázové terapeutické dávce 0,5- 1 g trvá 3 až 6 hodin, antipyretický 3 až 4 hodiny. Intenzita obou účinků odpovídá kyselině acetylsalicylové ve shodných dávkách.

Kodein je centrálně působící slabé analgetikum. Kodein působí prostřednictvím opiátových receptorů avšak má nízkou afinitu k těmto receptorům a jeho analgetický účinek je umožněn přeměnou na morfin. Bylo prokázáno, že kodein obzvláště v kombinaci s jinými analgetiky, jako je paracetamol, je účinný v léčbě akutní nociceptivní bolesti.

Kombinací obou látek s různým mechanismem účinku se zvyšuje účinnost přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol se rychle a téměř úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu a rychle se distribuuje do všech tkání a tělesných tekutin. Plazmatické hladiny je dosaženo za 0,5 až 1,5 hodiny po podání p.o. Prochází hematoencefalitickou bariérou, do slin a mateřského mléka. Intenzivně se biotransformuje, vedle konjugačních reakcí dochází k oxidativním pochodům, přičemž vznikají toxické metabolity. Při podání terapeutických dávek dochází k rychlé biotransformaci těchto hepatotoxických intermediálních metabolitů za spolupůsobení glutathionu a za vzniku merkapturových kyselin, které se vylučují močí převážně ve formě konjugátů, méně než 5% paracetamolu se vyloučí v nezměněné formě.

Biologický poločas se pohybuje mezi 1-3 hodinami, u závažné jaterní insuficience dochází k prodloužení až na 5 hodin. U insuficience ledvin nedochází k jeho prodloužení, ale protože se převážně vylučuje ledvinami je nutno dávku paracetamolu redukovat. Paracetamol prostupuje placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Kodein se dobře vstřebává z trávicího traktu, metabolizuje se v játrech (z 10%), na morfin a norkodein, který se spolu s kodeinem částečně váže na kyselinu glukuronovou, vylučuje se močí. Obě látky se do 6 hodin po podání téměř zcela vyloučí močí, úplně pak po 24 hodinách. Pouze malé množství se vyloučí stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje týkající se bezpečnosti kombinovaného přípravku nejsou k dispozici.

Paracetamol

Toxicita paracetamolu byla rozsáhle studována na mnohých zvířecích druzích.

a) Akutní toxicita

LD50 per os u potkana 3,7g/kg, u myši 338 mg/kg.

b) Chronická toxicita

Ve studiích chronické a subchronické toxicity paracetamolu u laboratorních potkanů a myší, bylo pozorováno poškození gastrointestinálního traktu, změny hodnot krevního obrazu nebo degenerace parenchymu jater a ledvin vedoucí až k nekróze. Tyto změny jsou dávány do souvislosti jak s mechanismem účinku tak s metabolismem paracetamolu. Metabolity paracetamolu, kterým se toxické účinky přičítají a související orgánové změny byly prokázány také u člověka. Proto by se paracetamol neměl užívat dlouhodobě a ve vyšších dávkách.

c) Mutagenní a karcinogenní potenciál

Výsledky genotoxických studií s paracetamolem jsou nejednoznačné. Účinek paracetamolu je značně závislý na použité koncentraci a také na době působení. Kancerogenní působení paracetamolu bylo pozorováno pouze po podání vysokých, hepatotoxických dávek. V normálních terapeutických dávkách není užívání paracetamolu spojeno s rizikem genotoxicity a kancerogenity.

d) Reprodukční toxicita

Studie na laboratorních zvířatech neposkytly důkaz o embryotoxicitě nebo fetotoxicitě paracetamolu.

Kodein

LD50 po perorálním podání se pohybuje v rozmezí 400-550 mg/kg.

Perorálně podaný kodein se rychle resorbuje. Maximální plazmatická koncentrace je dosažena přibližně za 1 hodinu. Metabolizuje se v játrech. Vylučování probíhá převážně ledvinami a přibližně 10% se vyloučí v nezměněné formě.

Bezpečnost přípravku byla ověřena dostatečně dlouhým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, mastek, kyselina stearová 50%, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bílý neprůhledný PVC/Al), krabička.

Velikost balení: 20 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním
Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstr. 1-3
81479 Mnichov
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/757/97-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 11. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2015

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

30. 6. 2020