

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Talvosilen plus 1 000 mg/60 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 1 000 mg paracetamolu a 60 mg hemihydrátu kodeíniu fosfátu.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík.

Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Oválne tablety bielej až slonovinovej farby (dĺžka približne 21 mm, šírka približne 11 mm a výška približne 8 mm) s deliacou ryhou na jednej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej stredne silnej až silnej bolesti, ktorú nie je možné zmierniť inými analgetikami, ako je samotný paracetamol alebo ibuprofén u dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jednotlivá odporúčaná dávka sa vzťahuje na odporúčanú dávku paracetamolu 15 mg/kg telesnej hmotnosti s maximálnou dennou dávkou 60 mg/kg telesnej hmotnosti. Maximálna denná dávka paracetamolu vo fixnej kombinácii je 4 gramy.

Pre kodeínovú zložku vo fixnej kombinácii lieku, maximálna denná dávka je 240 mg hemihydrátu kodeíniu fosfátu (zodpovedá 4 tabletám).

Interval medzi jednotlivými dávkami je 6 až 8 hodín.

#### Tabuľka 1: Dávkovanie pre dospelých

Telesná hmotnosť	Jednotlivá dávka (paracetamolu a hemihydrátu kodeíniu fosfátu)	Maximálna denná dávka (za 24 h) (paracetamolu a hemihydrátu kodeíniu fosfátu)
dospelí od 66 kg	1 tableta	do 4 tabliet

	(zodpovedá 1 000 mg paracetamolu a 60 mg hemihydrátu kodeíniu fosfátu)	(zodpovedá 4 000 mg paracetamolu a 240 mg hemihydrátu kodeíniu fosfátu)
--	--	---

Maximálna denná dávka podľa tabuľky (za 24 hodín) nesmie byť nikdy prekročená. Pre dospelých s hmotnosťou nižšou ako 66 kg sú k dispozícii iné lieky vo vhodnej sile.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa prehltnú celé a zapijú tekutinou. Tablety sa nemajú užívať v polohe ležmo, mohlo by to spôsobiť dusenie alebo neúplné prehltnutie a absorpcia by mohla byť pomalšia. Ak sa liek užije po jedle, začne účinkovať oneskorene.

#### **Dĺžka liečby Talvosilenom plus**

Liek sa nemá užívať dlhšie ako 3 dni. Ak sa bolesť nezlepší do troch dní, je potrebná konzultácia s lekárom.

#### **Osobitné skupiny pacientov**

##### *Porucha funkcie pečene*

Liek je kontraindikovaný pri ťažkej poruche funkcie pečene. Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie pečene je potrebná mimoriadna opatrnosť. Uprednostňujú sa iné analgetiká (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Tento liek nie je vhodný pre pacientov s renálnou insuficienciou, ak je potrebná znížená dávka. Vyhovujúce dávkovanie sa dá dosiahnuť liekom Talvosilen 500 mg/20 mg.

##### *Genetický polymorfizmus v metabolizme kodeínu*

U pomalých metabolizátorov CYP2D6 sa môže vytvoriť menej morfinu, takže môže byť mierne znížený liečebný účinok kodeínu. U ultrarýchlych metabolizátorov môže byť zvýšené riziko nežiaducich účinkov vyvolaných morfinom.

##### *Starší pacienti*

Skúsenosti ukázali, že nie je potrebné špeciálne upravovať dávkovanie. Avšak u oslabených, imobilných a starších pacientov so zhoršenou funkciou pečene alebo obličiek môže byť potrebná redukcia dávky alebo predĺženie dávkovacieho intervalu.

Bez odporúčania lekára sa nemá prekročiť maximálna denná dávka 2 g paracetamolu/deň za týchto podmienok:

- telesná hmotnosť nižšia ako 50 kg
- chronický alkoholizmus
- dehydratácia
- chronická podvýživa

##### Pediatrická populácia

Talvosilen plus sa nesmie podávať pacientom mladším ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

#### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivenosť na paracetamol a/alebo kodeín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.1)

- dojčenie, kvôli obsahu kodeínu (pozri časť 4.6)
- u pacientov, o ktorých je známe, že sú ultrarýchlymi metabolizátormi prostredníctvom CYP2D6
- akútna respiračná nedostatočnosť
- obštrukčná pľúcna porucha
- akútny astmatický záchvat
- sťažovaná expektorácia najmä vo vysokom štádiu bronchopulmonárneho ochorenia
- paralytický ileus a riziko jeho vzniku
- zvýšený intrakraniálny tlak
- akútny alkoholizmus
- hlboké bezvedomie
- kóma
- závažná porucha funkcie pečene a obličiek (pozri 4.2)
- riziko predčasného pôrodu
- pokročilá gravidita
- hmotnosť nižšia ako 66 kg

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pre zníženie rizika predávkovania je nutné zabezpečiť, aby súbežne užívané iné lieky neobsahovali paracetamol a kodeín.

Starostlivé posúdenie prínosu a prípadného rizika liečby Talvosilen plus je potrebné v nasledujúcich prípadoch:

- závislosť na opiátoch
- poruchy vedomia
- poruchy dýchacieho centra a respiračných funkcií
- súbežné užívanie inhibítorov MAO (pozri časť 4.5)
- vo vyššom veku
- pri oslabených pacientoch
- pri hypotyreóze
- pri nedostatočnosti nadobličiek
- pri šoku
- pri konvulzívnych poruchách
- pri nižšej dýchacej kapacite
- pri postupnom vysadzovaní Talvosilenu plus
- pri liekoch tlmiacich CNS
- pri poruchách žľazových ciest
- pri žľazových kameňoch
- pri akútnej brušnej príhode
- pri astme
- pri zápalových alebo obštrukčných črevných poruchách
- pri myasténii gravis
- pri zväčšenej prostate
- pri uretrálnej stenóze
- pri srdcovej arytmií
- pri podvýžive
- pri liekmi indukovanej bolesti hlavy.

Kodeín v závislosti od dávky uvoľňuje histamín, môže dôjsť k reakciám ako je urtikária a svrbenie, zníženie krvného tlaku a návaly horúčavy.

V nasledujúcich prípadoch sa má podávať Talvosilen plus s mimoriadnou opatrnosťou (dlhšie intervaly medzi dávkami alebo zníženie dávky) a pod lekárskej dohľadom:

- mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene

- porucha funkcie obličiek (pozri 4.2)
- chronický alkoholizmus
- Gilbertov syndróm
- stavy spojené so zníženou hladinou glutatiónu (cukrovka, infekcia vírusom HIV, Downov syndróm, nádory)
- znížená aktivita glukóza-6-fosfát dehydrogenázy
- dehydratácia (pozri 4.2)
- u pacientov s hemolytickou anémiou

Kodeín sa má používať s maximálnou opatrnosťou u pacientov s hnačkou po intoxikácii, až kým sa toxická látka neodstráni z gastrointestinálneho traktu, alebo pri hnačke s pseudomembranóznou kolitídou spôsobenou podávaním antibiotík. Kodeín môže spomaliť elimináciu toxínov alebo antibiotika.

#### Metabolizmus sprostredkovaný CYP2D6

Kodeín sa metabolizuje pečeňovým izoenzýmom CYP2D6 na morfín, čo je aktívny metabolit. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo ho nemá vôbec, požadovaný analgetický účinok sa nedosiahne. Predpokladá sa, že takýto nedostatok izoenzýmu CYP2D6 má až 7 % populácie bielej (kaukazskej) rasy. Ak však má pacient rýchly alebo ultrarýchly metabolizmus prostredníctvom CYP2D6, má tiež zvýšené riziko vzniku nežiaducej toxicity opioidov aj pri bežne predpisovaných dávkach. U týchto pacientov dochádza k rýchlejšej premene kodeínu na morfín, čo vedie k vyšším koncentráciám morfínu v sére, ako sa predpokladá.

Na začiatku liečby je potrebné zistiť individuálnu reakciu pacienta na Talvosilen plus pre vylúčenie rizika relatívneho predávkovania. Platí to hlavne u starších osôb a u pacientov s poruchami obličiek a respiračnými poruchami (pľúcny edém).

Medzi zvyčajné príznaky opiótovej toxicity patria zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, mióza, nauzea, vracanie, zápcha a nechutenstvo. V závažných prípadoch sú to príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu byť život ohrozujúce a veľmi zriedkavo aj smrteľné.

Odhady prevalencie ultrarýchleho metabolizmu v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

<u>Populácie</u>	<u>Prevalencia %</u>
Africká/etiópska	29%
Afroamerická	3,4% až 6,5%
Ázijská	1,2% až 2%
Biela (kaukazská)	3,6% až 6,5%
Grécka	6,0%
Maďarská	1,9%
Severoeurópska	1% až 2%

#### **Iné osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Závažné akútne alergické reakcie (napríklad anafylaktický šok, angioedém, závažné kožné reakcie, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm) boli veľmi zriedkavé. Liečba sa má ukončiť pri prvých prejavoch alergických reakcií po podaní Talvosilenu plus. V závislosti od príznakov sa musí začať vhodná liečba.

Predávkovanie môže viesť k vážnemu poškodeniu pečene.

Kodeín môže zvýšiť tonus hladkých svalov (napríklad v gastrointestinálnom trakte, močovom trakte), najmä ak sa podáva v jednotlivých dávkach vyšších ako 60 mg.

Po dlhodobom užívaní analgetík (> 3 mesiace) každý druhý deň alebo častejšie sa môže dostaviť bolesť hlavy alebo sa prípadne zhoršíť. Bolesť hlavy, ktorá je spôsobená nadmerným užívaním

analgetík, sa nesmie liečiť zvýšením dávky. V takýchto prípadoch je potrebné používanie analgetík prerušiť a vykonať lekárske vyšetrenie.

Náhle vysadenie analgetík po dlhodobom užívaní vysokých dávok môže vyvolať bolesť hlavy, únavu, bolesť svalov, nervozitu a vegetatívne prejavy. Pred pokračovaním liečby je potrebná konzultácia s lekárom.

Talvosilen plus sa nemá používať vo vysokých dávkach u pacientov s hypotenziou, a ktorí sú hypovolemickí.

Kodeín má potenciál vyvolať závislosť. Dlhodobé užívanie vysokých dávok vedie k vzniku tolerancie, psychickej a fyzickej závislosti. Existuje možnosť skríženej tolerancie s inými opiátmi. Je pravdepodobné, že u pacientov s existujúcou závislosťou, dokonca aj v remisii, môže dôjsť k rýchlej recidíve.

Kodeín je považovaný za náhradu heroínu. Osoby závislé na alkohole a sedatívach sú tiež náchylné k zneužívaniu kodeínu. Z tohto dôvodu sú lieky obsahujúce kodeín dostupné iba na lekársky predpis a mali by byť použité pod lekársnym dohľadom.

Môžu sa objaviť príznaky podobné infarktu myokardu a príznaky u pacientov s pankreatitídou sa môžu zhoršiť v dôsledku kontrakcie Oddiho zvierača.

U starších pacientov sa ukázalo, že kodeín má anticholinergické účinky spôsobujúce poruchu kognitívnych schopností, nevoľnosť a zápchu. Účinok môže byť zvýšený súbežným podávaním ďalších anticholinergických liekov.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená pancytopenia súvisiaca s užívaním paracetamolu. Ak sa u pacienta objavia príznaky, ktoré poukazujú na poruchy krvného obrazu, liečba sa musí okamžite prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. V prípade dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie krvného obrazu.

Veľmi zriedkavo boli pozorované prípady akútnej pankreatitídy/pankreatitídy v súvislosti s paracetamolom a kodeínom. Ak pacient prejavuje typické príznaky (napr. bolesť v hornej časti brucha, plynatosť, nevoľnosť/vracanie, horúčka), užívanie Talvosilenu plus sa má okamžite ukončiť. Majú sa monitorovať laboratórne parametre a začať symptomatická liečba.

Súbežné užívanie Talvosilenu plus a sedatívnych liečiv, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzných liečiv, môže vyústiť do útlmu, respiračnej depresie, kómy až úmrtia. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie týchto sedatív vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možná alternatívna liečba. V prípade nutnosti predpísať Talvosilen plus sa má použiť najnižšia účinná dávka a doba liečby má byť čo najkratšia. U pacientov sa majú starostlivo sledovať prejavy a príznaky respiračnej depresie a celkového útlmu. Dôrazne sa odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto symptómoch (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Interakcie ovplyvňujúce paracetamol

Adsorpčné uhlie: znižuje absorpciu paracetamolu. Používa sa pri liečbe predávkovania paracetamolom. Nemožno vylúčiť, že adsorpčné uhlie používané ako výživový doplnok môže tiež ovplyvniť absorpciu terapeutických dávok paracetamolu. V tomto prípade sa má adsorpčné uhlie podávať 2 hodiny pred alebo po užití paracetamolu.

Kolestyramín: znižuje absorpciu paracetamolu. Paracetamol sa má podávať 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití kolestyramínu.

Lieky urýchľujúce vyprázdňovanie žalúdka (napríklad erytromycín, metoklopramid): absorpcia paracetamolu sa môže zvýšiť a môže mať rýchlejší nástup účinku pri súbežnom používaní liekov urýchľujúcich vyprázdňovanie žalúdka.

Lieky spomaľujúce vyprázdňovanie žalúdka (napr. exenatid, liraglutid, lieky s antimuskarínovým účinkom, opioidy): absorpcia paracetamolu môže byť spomalená a liek môže mať pomalší nástup účinku, ak sa súbežne podávajú lieky spomaľujúce vyprázdňovanie žalúdka.

Induktory enzýmov: súbežné užívanie liekov spôsobujúcich indukciu enzýmov v pečeni, ako sú niektoré sedatíva a antiepileptiká (fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, rifampicín atď.), môže vyvolať poškodenie pečene takými dávkami paracetamolu, ktoré sú inak považované za bezpečné. To isté platí pre látky, ktoré môžu mať toxické účinky na pečeň, napríklad aj nadmerné užívanie alkoholu.

Izoniazid: zvýšená toxicita paracetamolu, indukcia CYP2E1 izoniazidom, čo vedie k zvýšenej syntéze hepatotoxických metabolitov paracetamolu. Riziko je najvyššie, ak sa paracetamol požíva na konci dávkovacieho intervalu izoniazidu alebo krátko po ňom. Pacientom, ktorí užívajú izoniazid, sa má odporučiť, aby pre istotu obmedzili používanie paracetamolu z bezpečnostných dôvodov.

Lieky spôsobujúce tvorbu methemoglobínu: Je známe, že paracetamol spôsobuje methemoglobinémiu, najmä pri predávkovaní. Tento účinok môže byť zvýšený ďalšími liečivami vytvárajúcimi methemoglobín (napr. nitroglycerín).

Metyrapón: zvýšenie koncentrácií paracetamolu a zvýšené riziko toxicity, inhibícia glukuronidácie paracetamolu metyrapónom. Paracetamol sa má používať s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s metyrapónom.

Probenecid: užívanie probenecidu inhibuje väzbu paracetamolu na kyselinu glukurónovú, čím sa znižuje klírens paracetamolu približne o polovicu. Dávku paracetamolu je preto potrebné znížiť, ak sa probenecid podáva súbežne.

Fajčenie: fajčenie indukuje izoenzým CYP1A2, ktorý katalyzuje tvorbu NAPQI (N-acetyl-p-benzochinónimín) hepatotoxického metabolitu paracetamolu. Pri predávkovaní by táto indukcia mohla zvýšiť riziko závažnej toxicity pečene. Predpokladá sa, že fajčenie je nezávislý rizikový faktor závažnej hepatotoxicity pri predávkovaní paracetamolom. Počas liečby paracetamolom sa treba vyhnúť nadmernému fajčeniu.

Zidovudín: pacienti, ktorí súbežne používajú paracetamol a zidovudín, môžu byť náchylnejší na vznik neutropénie.

#### Interakcie ovplyvňujúce iné liečivá

Busulfán: inhibícia glutatiónového metabolizmu busulfánu, zvyšuje riziko busulfánovej toxicity.

Paracetamol sa má použiť najmenej 72 hodín pred busulfánom. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom použití kvôli možnému zníženiu metabolizmu busulfánu.

Chloramfenikol: paracetamol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu chloramfenikolu.

Warfarín: dlhodobé pravidelné denné užívanie paracetamolu môže zvyšovať antikoagulačný účinok warfarínu a iných kumarínov so zvýšeným rizikom krvácania. Príležitostné dávky nemajú žiadny významný účinok. Je potrebné monitorovať príslušnú koaguláciu (protrombínový čas) a komplikácie zo zvýšenej krvácanosti.

#### Interakcie ovplyvňujúce kodeín

Anestetiká: súbežné užívanie s kodeínom môže zvýšiť tlmivé účinky oboch liečiv na CNS. Respiračná depresia súvisiaca s kodeínom sa môže prehĺbiť inhalačnými anestetikami. V niektorých prípadoch sa koncentrácia inhalačného anestetika môže znížiť v prítomnosti kodeínu. Pri súbežnom podávaní kodeínu sa odporúča opatrnosť.

Benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, sedatíva: súbežné užívanie opioidov so sedatívami, akými sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, hypnotiká alebo psychofarmaká (fenotiazíny, napr. chlórpromazín, tioridazín, perfenazín) a antihistaminiká (napr. prometazín, meklozín), iné analgetiká (napr. metadón) a nefopam, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a úmrtia v dôsledku aditívneho tlmivého účinku na CNS. Pri súbežnom podávaní kodeínu sa odporúča opatrnosť. Dávku a dĺžku súbežného užívania je potrebné minimalizovať (pozri časť 4.4).

Kanabidiol, dronabiol: zvýšená analgetická aktivita kodeínu, ale tiež zvýšené riziko toxicity (depresia CNS - vzájomné zosilnenie účinkov, respiračná depresia a hypotenzia). Ak je potrebná súbežná liečba, dávka jedného alebo oboch liečiv sa má znížiť (odporúča sa titrácia dávky).

Inhibítory cytochrómu P4502D6: napr. bupropión, cimetidín, cinakalcet, fluoxetín, metadón, paroxetín, propafenón, chinidín, ritonavir), znížená bioaktivácia kodeínu na morfín s následnou zníženou analgetickou účinnosťou, inhibícia aktivity CYP2D6. Rozsah závislý od účinnosti inhibítora (silný a klinicky závažný: bupropión, cinakalcet, fluoxetín, paroxetín, chinidín). Je potrebné si uvedomiť, že akákoľvek interakcia sa vyskytne len v prípade extenzívneho alebo ultrarýchleho fenotypu CYP2D6 a nie u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6, u ktorých kodeín nemusí byť účinný vôbec. Má sa monitorovať znížená odozva na kodeín u pacientov užívajúcich účinné silné inhibítory a zvážiť používanie alternatívneho analgetika.

Inhibítory a induktory CYP3A4: N-demetylácia kodeínu na inaktívny norkodeín cez CYP3A4. Indukcia môže viesť k rýchlejšiemu vylučovaniu kodeínu a skráteniu účinku. Inhibícia enzýmov môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov kodeínu.

Expektorancia: expektorancia podporujú vykašliavanie a vylučovanie spúta. Súbežné užívanie kodeínu potláča kašeľ. Hlieny môžu ostať blokované v dýchacom trakte, čo napomáha vzniku bakteriálnej superinfekcie. Je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii.

Glutetimid: zvýšené riziko neuropsychiatrických nežiaducich reakcií (euforická nálada, psychóza, záchvaty), boli hlásené prípady úmrtia, je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii.

Lanreotid, oktreetid: zápcha v dôsledku aditívneho účinku pri súbežnom podávaní s kodeínom. Kvôli zníženej O- (CYP2D6) a N-demetyláci (CYP3A4) kodeínu inhibíciou enzýmu lanreotidom je možná znížená analgetická účinnosť.

Iné opioidy (agonisty, parciálne agonisty, antagonisty): kodeín v kombinácii s inými opioidmi môže vo všeobecnosti viesť k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií, najmä depresie CNS a respiračnej

depresie. Možno predpokladať zníženú účinnosť, ak sa kodeín kombinuje s čiastočnými alebo úplnými antagonistami. Pri súbežnom podávaní kodeínu sa odporúča opatrnosť.

Tricyklické antidepresíva: použitie tricyklických antidepresív (TCA) s kodeínom môže zvýšiť účinok buď TCA alebo kodeínu. Súbežné užívanie môže potenciálne viesť k zvýšeniu depresie CNS, sedácie, respiračnej depresie alebo hypotenzívnej reakcie. TCA aj opiátové agonisty môžu spôsobiť zápchu. Kodeín sa má používať s opatrnosťou a v nižších dávkach u pacientov užívajúcich TCA.

#### Interakcie ovplyvňujúce iné liečivá

Alkohol nemajú používať pacienti, ktorí užívajú lieky obsahujúce kodeín, pretože ich psychomotorické účinky môžu byť výrazne ovplyvnené (nadmerný aditívny účinok rôznych zložiek).

Anticholinergiká: pozri časť 4.4.

Antihypertenzíva: hypotenzia je známa nežiaduca reakcia v dôsledku používania kodeínu. Kodeín môže zvýšiť riziko ortostatickej reakcie, ak sa kombinuje s antihypertenzívmi (napr. tiazidovými diuretikami, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptora AT1). Toto je potrebné zohľadniť pri poučení a monitorovaní pacienta.

Inhibítory MAO: súbežné užívanie inhibítorov MAO môže zosilniť účinok na centrálny nervový systém a vyvolať iné nežiaduce účinky nepredvídateľnej závažnosti. Užívanie Talvosilenu plus môže začať najskôr 2 týždne po ukončení liečby inhibítormi MAO.

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Paracetamol môže ovplyvniť stanovenie kyseliny močovej s kyselinou fosfowolfrámovou a stanovenie glukózy v krvi reakciou s glukózaoxidázou/peroxidázou.

Kodeín môže interferovať s niektorými laboratórnymi vyšetreniami (napr. plazmatickej amylázy, lipázy, bilirubínu), vyšetreniami vyprázdňovania žalúdka, keďže spomaľujú jeho vyprázdnenie, a hepatobiliárnymi zobrazovacími metódami používajúcimi technécium - <sup>99m</sup>Tc značený disofenín, keďže liečba opioidmi môže spôsobiť konstrikcii Oddiho zvierača a zvýšiť tlak v biliárnom trakte.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Bola zaznamenaná súvislosť s malformáciami respiračného traktu plodu v prvých 3 mesiacoch gravidity. Epidemiologické štúdie použitia narkotík vrátane kodeínu poskytli údaje o ďalších škodlivých účinkoch.

Talvosilen plus sa preto má užívať počas tehotenstva iba vtedy, ak je nevyhnutne indikovaný a po starostlivom vyhodnotení prínosov a rizík. Počas prvého trimestra sa má Talvosilen plus užívať iba vtedy, ak klinický stav ženy vyžaduje liečbu. Ak je to potrebné, má sa podávať čo najnižšia možná dávka Talvosilenu plus s čo najnižšou frekvenciou a počas čo najkratšieho času.

Použitie Talvosilenu plus je kontraindikované ženám v pokročilom štádiu gravidity alebo pri riziku predčasného pôrodu, pretože kodeín môže spôsobiť depresiu dýchania novorodenca.

Paracetamol a kodeín prestupujú placentárnou bariérou.



Dlhodobé užívanie kodeínu môže viesť k závislosti plodu na opiátoch. Je zrejmé, že opakované užívanie kodeínu počas posledných troch mesiacov gravidity a počas pôrodu môže vyvolať abstinenčné príznaky u novorodencov.

### Dojčenie

Talvosilen plus je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Paracetamol, kodeín a morfín (metabolit kodeínu) sa vylučujú do materského mlieka.

Pri normálnych terapeutických dávkach môžu byť kodeín a jeho aktívny metabolit prítomné v materskom mlieku vo veľmi nízkych koncentráciách a je nepravdepodobné, že by nepriaznivo ovplyvnili dojčené dieťa. Ak však má pacientka ultrarýchly metabolizmus CYP2D6, môžu byť v materskom mlieku prítomné vyššie koncentrácie aktívneho metabolitu, morfínu, čo môže u dojčaťa vo veľmi zriedkavých prípadoch viesť k príznakom opiátovej toxicity, ktorá môže byť až fatálna.

### Fertilita

Zistilo sa, že paracetamol ovplyvňuje kvalitu spermií u myší. Štúdie na ľuďoch naznačujú, že užívanie paracetamolu a/alebo opioidov a paracetamolu u mužov pred počatím môže oddialiť čas otehotnenia. Dlhodobé užívanie opioidov môže byť spojené so zníženými hladinami pohlavných hormónov a zníženým záujmom o pohlavný styk, s impotenciou alebo neplodnosťou.

Pri plánovaní gravidity by sa obaja partneri mali vyhnúť používaniu Talvosilenu plus.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Talvosilen plus môže nepriaznivo ovplyvniť činnosť vyžadujúcu zvýšenú pozornosť, motorickú koordináciu a rýchle rozhodovanie (vedenie vozidiel, obsluha strojov, práce vo výškach a iné).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a podľa frekvencie. 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Alergická trombocytopenia, leukocytopenia, hemolytická anémia, agranulocytóza
	Veľmi zriedkavé	Pancytopenia, neutropénia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti, ako je Quinckeho edém, dyspnoe, potenie, nevoľnosť, nízky krvný tlak vrátane anafylaktického šoku
Poruchy nervového systému	Časté	Únava, mierna bolesť hlavy, mierna ospalivosť, závrat
	Menej časté	Poruchy spánku
	Veľmi zriedkavé	Depresia dýchacích funkcií (pri vyšších dávkach alebo u pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom alebo poranením hlavy),

		eufória/dysfória (vo vysokých dávkach), zhoršenie vizuálnej motorickej koordinácie (pri vyšších dávkach)
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia/mióza (pri vysokých dávkach)
Poruchy ciev	Časté	Pacienti s vysokými dávkami majú tendenciu mať nízky krvný tlak a synkopu, návaly potenia
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Dýchavičnosť
	Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus (analgetická astma), pľúcny edém (u pacientov s vysokými dávkami, najmä u pacientov s už existujúcimi poruchami pľúcnej funkcie)
	Neznáme	Apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nevolanosť, vracanie (na začiatku liečby), zápcha
	Menej časté	Sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	Akútna pankreatitída/pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Zvýšenie laboratórnych hodnôt špecifických pre pečeň (zvýšená hladina pečeňových transamináz) hepatotoxicita, poškodenie pečene, ktoré môže viesť k zlyhaniu pečene (v prípade predávkovania)
	Neznáme	Cytolytická hepatitída, ktorá môže viesť k akútnemu zlyhaniu pečene (v prípade predávkovania)
Poruchy kože podkožného tkaniva	Menej časté	Svrbenie, erytém, žihľavka
	Zriedkavé	Alergický exantém
	Veľmi zriedkavé	Závažné kožné reakcie*
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Poškodenie obličiek (môže sa vyskytnúť po dlhodobej liečbe)

\*Závažné kožné reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), fixný liekový exantém

#### 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

Predávkovanie Talvosilenom môže spôsobiť intoxikáciu podobnú ako pri predávkovaní jednotlivými zložkami lieku (paracetamol/kodeín).

##### Príznaky predávkovania

###### **Paracetamol:**

Starší pacienti, malé deti, osoby s ochorením pečene, pacienti závislí od alkoholu alebo s chronickou podvýživou a pacienti súbežne užívajúci lieky, ktoré indukujú enzýmy, sú vystavení najväčšiemu riziku otravy paracetamolom.

Začiatkové príznaky (do 24 hodín) po predávkovaní paracetamolom sú nevoľnosť, vracanie, potenie, nechutenstvo, bledosť a bolesť brucha.

Pacienti môžu hlásiť zlepšenie subjektívnych pocitov, hoci pretrvávajú mierne bolesti brucha, čo signalizuje poškodenie pečene.

Predávkovanie paracetamolom nad 6 g alebo viac v jednotlivej dávke u dospelých, alebo 140 mg na kg telesnej hmotnosti u detí má za následok hepatocelulárnu nekrózu vedúcu k celkovej nevratnej nekróze a neskôr k hepatocelulárnej nedostatočnosti, metabolickej acidóze a encefalopatii, ktoré môžu spôsobiť kómu až úmrtie. V rovnakom čase boli pozorované vysoké hladiny pečenej transaminázy (AST, ALT), laktátdehydrogenázy a bilirubínu v kombinácii s predĺženým protrombínovým časom. Tieto príznaky sa môžu objaviť po 12 až 48 hodinách po požití. Klinické príznaky poškodenia pečene sa zvyčajne objavujú po 2 dňoch a maximum dosiahnu po 4 až 6 dňoch.

Dokonca aj bez ťažkého poškodenia pečene, môže dôjsť k zlyhaniu obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou. Medzi ďalšie príznaky predávkovania paracetamolom, ktoré nesúvisia s pečeňou, patria také prejavy, aké sa vyskytujú pri srdcovej arytmií alebo pri pankreatitíde.

###### **Kodeín:**

Typickým príznakom predávkovania kodeínom je extrémna depresia respiračných funkcií. Príznaky sú do určitej miery zhodné s príznakmi otravy morfiínom, prejavujúce sa extrémnou somnolenciou až kómou. Väčšinou sú spojené s miózou, často s vracaním, bolesťou hlavy, retenciou moču a stolice. Vyskytuje sa cyanóza, hypoxia, chladná koža, strata svalového tonusu kostrového svalstva a reflexov, niekedy bradykardia a pokles krvného tlaku, príležitostne cerebrálne kŕče, hlavne u detí. Tieto príznaky sa môžu zvýrazniť súbežným požívaním alkoholu alebo centrálnymi pôsobiacimi sedatív. Kodeín zvyšuje tonus hladkého svalstva, najmä v dávkach vyšších ako 60 mg.

##### Liečba predávkovania

###### **Paracetamol**

V prípade podozrenia na predávkovanie paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba a pacienti by mali byť hospitalizovaní, aj keď nie sú prítomné príznaky predávkovania.

- aktívne uhlie na zníženie absorpcie má byť podané do 1 hodiny po akútnom predávkovaní (nie chronickom), a ak sa užilo viac ako 150 mg/kg telesnej hmotnosti.

- ak sa objavujú prejavy hepatotoxicity, ktorá môže nastať už pri nízkych dávkach ako je 75 mg/kg telesnej hmotnosti, do 1 hodiny po užití by mali byť pacienti hospitalizovaní, hoci nemusia vyžadovať liečbu.

- liečba antidotom sa má začať čo najskôr po podozrení na užitie paracetamolu a nemala by sa oneskoriť čakaním na výsledky plazmatických testov.

- meranie plazmatických koncentrácií paracetamolu sa má začať čo najskôr, nie však počas prvých 4 hodín po užití, lebo výsledky nemusia byť objektívne.

- ak sú k dispozícii výsledky, liečba sa môže ukončiť, ak začiatočná koncentrácia bola pod referenčnou čiarou nomogramu. Ak je však začiatočná koncentrácia na referenčnej čiare alebo nad ňou, musí sa sledovať úplný priebeh liečby antidotom až do času, keď plazmatické koncentrácie poklesnú pod referenčnú čiaru.
- na posúdenie rizika poškodenia pečene sa majú používať bežné nomogramy (nomogramy nie sú vhodné, ak je krv odobraná neskôr ako 15 hodín po užití alebo ak pacient opakovane užíva vyššie ako liečebné dávky).
- liečba antidotom sa odporúča čo najskôr, ak sa použije N-acetylcysteín (NAC) najneskôr do 15 hodín po užití, ak sa použije metionín najneskôr do 10 hodín po užití paracetamolu.
- NAC môže zlepšiť prognózu, ak sa podá až do 36 hodín po intoxikácii, keď je koncentrácia paracetamolu ešte merateľná. Účinnosť antidota po tomto čase klesá. V prípade potreby sa pacientovi podá N-acetylcysteín intravenózne v súlade so zavedeným dávkovacím režimom. Ak nehrozí vracanie, perorálne podaný NAC alebo metionín môže byť vhodnou alternatívou v súlade s prijatím všeobecne podporných opatrení v oblastiach vzdialených od nemocničných zariadení. Ďalšia liečba je symptomatická.
- dekontaminácia žalúdka aktívnym uhlím sa má vykonať pred perorálnym podaním NAC alebo metionínu na podporu zníženia systémovej absorpcie užitého paracetamolu. Pred aplikáciou NAC sa musí aktívne uhlie odstrániť zo žalúdka, aby sa zabránilo jeho absorpcii.
- ďalšia liečba predávkovania paracetamolom sa riadi rozsahom, stupňom a klinickými príznakmi intoxikácie v súlade s postupmi používanými pri intenzívnej starostlivosti. Ak je to potrebné, liečba pacientov sa má konzultovať s Národným toxikologickým informačným centrom alebo so zdravotníckym zariadením špecializovaným na liečbu ochorení pečene.

## **Kodeín**

Pri dávkach vyšších ako 2 mg kodeínu na 1 kg telesnej hmotnosti a pri vzniku klinických príznakov sa majú monitorovať respiračné funkcie s pripravenosťou vykonať resuscitáciu, pokiaľ príznaky neustúpia. Je potrebné monitorovať situáciu najmenej 6 hodín od užitia aj pri absencii príznakov.

Podanie naloxónu sa opakuje na základe dychovej frekvencie a hĺbky kómy. Ak nie je možné použiť naloxón, sú indikované symptomatické opatrenia, predovšetkým uvedenie pacienta do stabilizovanej polohy na boku, resuscitácia a liečba šoku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami  
ATC kód: N02AJ06

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### Mechanizmus účinku

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum. Protizápalový účinok je slabý. Predpokladá sa, že paracetamol je slabým nešpecifickým inhibítorom cyklooxygenázy v dávkach do 1 g denne. Je známe, že paracetamol inhibuje centrálnu syntézu prostaglandínov v oveľa väčšom rozsahu ako na periférii. Preukázalo sa, že paracetamol stimuluje sérotonínový systém. Okrem toho eliminuje vplyv endogénnych pyrogénov na termoregulačné centrum v hypotalame. Predpokladá sa, že existuje korelácia medzi týmto mechanizmom a jeho antipyretickým účinkom.

Kodeín je slabý, ale špecifický agonista opioidného receptora podtypu  $\mu$ . Má centrálny analgetický a antitusický účinok, ktorý je závislý od dávky. Časť jeho účinku je sprostredkovaná aktívnym

metabolitom, morfinom.

V klinickej praxi je bolesť rôznorodej etiológie významným problémom u mnohých pacientov. Používaním fixných kombinácií analgetík sa môže bolesť výraznejšie zmierniť a môžu sa minimalizovať nežiaduce účinky. Účinnosť fixnej kombinácie paracetamolu a kodeínu sa intenzívne skúmala a preukázalo sa, že kombinácia je účinnejšia ako monoterapia samotnými liečivami.

#### Farmakodynamické účinky

Paracetamol významne zvyšuje prah bolesti u zdravých dobrovoľníkov o viac ako 4 hodiny. Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie preukázali, že plazmatická koncentrácia 10 mg/l je účinná koncentrácia. Kodeín je účinný vo viacerých modeloch bolesti u ľudí a významne zvyšuje prah bolesti u zdravých dobrovoľníkov.

Kodeín je aktivovaný metabolizáciou cez CYP2D6 na morfín. U pomalých metabolizátorov sa aktivácia neuskutočňuje, čo vysvetľuje, prečo pomalí metabolizátori udávajú nedostatočnú analgéziu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie s rôznymi kombináciami paracetamolu a kodeínu preukázali, že kombinácia je výrazne účinnejšia ako placebo a je porovnateľná s inými bežne používanými analgetikami. Ako sa očakávalo, kombinácia je menej účinná pri bolestiach zápalového pôvodu.

Údaje o bezpečnosti z klinických štúdií nepreukázali osobitné bezpečnostné riziká spojené s klinickým použitím paracetamolu/ kodeínu v porovnaní s liečbou samotným paracetamolom alebo kodeínom. Táto kombinácia sa všeobecne dobre toleruje. Pacienti majú byť informovaní o sedatívnom účinku kombinovaného lieku a treba im dôrazne odporučiť, aby neprekročili odporúčanú dávku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Paracetamol**

Farmakokinetika perorálne podávaného paracetamolu (absorpcia v čreve, metabolizmus pri prvom prechode pečene, distribúcia v organizme a eliminácia v obličkách) môže byť ovplyvnená sprievodnými ochoreniami, ako je cirhóza pečene (pozri časť „Absorpcia“).

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa paracetamol rýchlo a takmer úplne absorbuje. Paracetamol sa dobre vstrebáva z gastrointestinálneho traktu s nízkou úrovňou metabolizmu po prvom prechode pečeňou a perorálna biologická dostupnosť sa odhaduje na 63 – 89 %. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú v rozmedzí 0,5 – 1,5 hodiny.

Terapeutické dávky 500 až 1 000 mg dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie v rozmedzí od 9 do 19 µg/ml. Paracetamol sa absorbuje v čreve bez významných rozdielov medzi hornou a dolnou črevnou časťou. Paracetamol vykazuje linearitu medzi dávkami v rozmedzí od 325 do 1 000 mg. Absorpcia je pomalšia v polohe ležmo a môže byť mierne oneskorená, ak sa užíva spolu s jedlom. Rozsah absorpcie nie je ovplyvnený polohou tela alebo jedlom. Rýchlosť absorpcie sa zvyšuje u pacientov po gastrektómii a u pacientov s neliečenou tyreotoxikózou (normalizácia v prípade dosiahnutia eutyroidného stavu). Znížená miera absorpcie, ale nezmenený rozsah absorpcie sa pozorovala u pacientov so spomalenou motilitou pažeráka, celiakiou, Crohnovou chorobou, stenózou pyloru a žalúdočnými vredmi. U pacientov s duodenálnymi vredmi sa absorpcia oneskorila a rozsah absorpcie sa zvýšil. U pacientov s rakovinou žalúdka sa absorpcia znižuje. Ulcerózna kolitída významne nezmenila absorpciu paracetamolu.

#### Distribúcia

Distribučný objem paracetamolu je 0,86 – 1,65 l/kg a je vyšší po podaní jednorazovej dávky ako po opakovanom podávaní. Vek, pohlavie a sprievodné ochorenia významne neovplyvnili distribučný objem s výnimkou pacientov s neliečenou tyreotoxikózou (zvýšená hodnota distribučného objemu). Približne 25 % paracetamolu v krvi sa viaže na plazmatické bielkoviny. Paracetamol preniká cez hematoencefalickú bariéru a pomer cerebrospinálna tekutina (CSF)/plazma sa odhadol na 1,18. Rovnováha medzi plazmatickými koncentraciami a CSF sa dosiahne s rovnovážnym polčasom 0,72 h. Paracetamol prechádza placentou a dosahuje u plodu také plazmatické koncentrácie, ktoré sú

porovnateľné s plazmatickými koncentráciami u matky. Paracetamol rýchlo prechádza do materského mlieka (pomer mlieko/plazma je 0,76). V 100 ml materského mlieka by mohlo byť prítomných menej ako 0,1% dávky.

#### Biotransformácia

Paracetamol sa metabolizuje hlavne v pečeni priamou konjugáciou s kyselinou glukurónovou alebo kyselinou sírovou. Malé množstvá sa metabolizujú prostredníctvom cytochrómu P 450 (hlavne CYP2E1, ale tiež cez CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4), pričom vzniká toxický metabolit N-acetyl-p-benzochinónimím, ktorý sa za normálnych podmienok konjuguje a eliminuje, ale jeho koncentrácia sa podstatne zvyšuje v prípadoch výraznej intoxikácie.

#### Eliminácia

Eliminačný polčas paracetamolu je 2 až 3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov. Paracetamol sa vylučuje najmä obličkami ako glukuronidový konjugát (40 % až 65 %) a sulfát (25 % až 35 %). Metabolity substituovaného N-acetylcysteínu a cysteínu predstavujú 5 % až 12 % metabolitov v moči; menej ako 5% sa vylučuje vo forme nezmeneného liečiva.

Celkový klírens sa pohybuje od 3,74 ml/min/kg u starších osôb a 7,14 ml/min/kg u tehotných žien. Klírens u zdravých mužov a žien sa významne nelíši a pohyboval sa v rozpätí od 4 do 5 ml/min/kg. V prípadoch renálnej alebo hepatálnej insuficiencie, po predávkovaní a u novorodencov je eliminačný polčas paracetamolu predĺžený. Maximálny účinok a priemerná doba účinku (4 až 6 hodín) je viac-menej porovnateľná s koncentráciou v plazme.

#### Starší pacienti

U starších pacientov sa menia niektoré farmakokinetické procesy/parametre, čo môže ovplyvniť dispozíciu paracetamolu. Absorpcia môže byť ovplyvnená zvýšeným pH v žalúdku, zníženou sekréciou, zníženou absorpciou a gastrointestinálnou mobilitou, zmenami v distribúcii telesného tuku a celkovej vody, zmenami v zložení sérových bielkovín, zmenami pečeneového metabolizmu pri zníženom prietoku krvi a redukcii hmotnosti pečene, zmenou obsahu cytochrómu P450 a obličkovým vylučovaním pri zníženom renálnom prietoku krvi a zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie.

### **Kodeín**

#### Absorpcia

Kodeín sa rýchlo a takmer úplne (90 %) absorbuje z gastrointestinálneho traktu po perorálnom podaní. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne po jednej hodine. Lineárna absorpcia sa očakáva pri odporúčanom pravidelnom dávkovaní, i keď ju nemožno detailne preukázať. Systémová biologická dostupnosť sa pohybuje v rozmedzí od 12 % do 84 %. Variabilita sa vysvetľuje hlavne kvôli efektu po prvom prechode pečťou. Údaje o perorálnej biologickej dostupnosti kodeínu sa líšia v širokom rozmedzí, u zdravých dobrovoľníkov asi o 60% a u pacientov so závažnou cirhózou pečene sa môžu líšiť až do 100%.

#### Distribúcia

Kodeín je bázická zlúčenina s vysokou pKa (8,2) a väzbou na plazmatické bielkoviny v rozmedzí 7 – 25 %. S distribučným objemom 3,5 l/kg je kodeín výrazne distribuovaný do tkanív a preniká cez hematoencefalickú bariéru. Kodeín je malá, lipofilná molekula a preniká cez placentu. Hoci nie sú k dispozícii žiadne informácie týkajúce sa koncentrácií u plodu alebo vzťahu koncentrácie plodu a matky, prestup liečiva je klinicky relevantný. Boli hlásené prípady abstinenčných príznakov u dojčiat, ktoré boli prenatálne exponované. Kodeín sa vylučuje do materského mlieka.

#### Biotransformácia

Kodeín sa metabolizuje v pečeni s interindividuálnou variabilitou: Glukuronidácia (enzýmom uridín-5-difosfo-glukuronyltransferáza) (UDP-GT), pričom vznikajú kodeín-6-glukuronid, morfín-3-glukuronid, morfín-6-glukuronid a norkodeín-6-glukuronid. Všetky glukuronidy sú hydrofilnejšie ako samotný kodeín a jeho oxidačné metabolity, čo umožňuje renálne vylučovanie.

#### Eliminácia

Polčas eliminácie kodeínu sa pohybuje medzi 3 až 5 hodinami a stúpa na 9 až 18 hodín u osôb, ktorým zlyhávajú obličky. Vylučovanie lieku je pomalšie u starších pacientov. Kodeín sa vylučuje prevažne obličkami. Asi 10 % sa vylučuje v nezmenenej forme. Renálny klírens kodeínu bol  $183 \pm 59$  ml/min, pre kodeín-6-glukuronid  $55 \pm 21$  ml/min. Rozsah celkového klírnsu kodeínu u zdravých dobrovoľníkov bol najnižší 20,5 ml/min/kg telesnej hmotnosti do najvyššieho 65,8 ml/min/kg telesnej hmotnosti (priemer 33,7 ml/min/kg telesnej hmotnosti) a veľmi podobný u ultrarýchlych metabolizátorov, teda od 19,2 ml/min/kg telesnej hmotnosti do 54,1 ml/min/kg telesnej hmotnosti (priemerne 41,0 ml/min/kg telesnej hmotnosti). Rozdiel v O-demetylačnom klírense u pomalých metabolizátorov je vyvážený iným čiastkovým metabolickým klírensom.

#### Starší pacienti

Vzhľadom na to, že starší pacienti majú väčšiu pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, pri výbere dávok je potrebná opatnosť. Odporúča sa aj monitorovanie funkcie obličiek v súvislosti s nižšou renálnou exkréciou.

Starutím dochádza k redukcii prietoku a objemu krvi v pečeni, čo môže znižovať úroveň metabolizmu liečiv. Poruchy v metabolizme liečiv môžu nastať aj v súvislosti s poruchami reakcií I. fázy, ktoré zahŕňajú oxidáciu, hydroxyláciu a dealkyláciu. Môže to špecificky znižovať efekt prvého prechodu opioidov pečeňou u starších pacientov, čo by sa malo takisto zväziť.

Respiračná depresia je hlavným rizikom u starších pacientov liečených opioidmi a vyskytla sa po podaní vysokých začiatkových dávok pacientom, ktorí netolerujú opioidy, alebo ak sa opioidy podávali súbežne s inými liekmi, ktoré tlmia dýchanie.

#### Porucha funkcie pečene

Znížený prietok krvi môže viesť k menej intenzívnej bioaktivácii kodeínu, znížená metabolická kapacita môže taktiež znížiť syntézu morfinu. Zmeny v účinnosti a bezpečnosti nemožno vylúčiť.

Paracetamol a kodeín sú porovnateľné v rýchlosti absorpcie, čase dosahovania maximálnych plazmatických koncentráciách a trvaní účinku. Procesy biotransformácie a renálnej eliminácie navzájom neinterferujú.

### **Paracetamol a kodeín**

#### Etnické rozdiely

Pokiaľ ide o farmakokinetiku, je potrebné zväziť, že najmä enzýmy cytochrómu P450 vykazujú aspoň čiastočný genetický polymorfizmus, viazaný na etnické odlišnosti. V prípade zníženého alebo zvýšeného účinku alebo v prípade nežiaducich reakcií sa má v liekovom metabolizme zohľadniť etnický pôvod.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné dodatočné predklinické údaje okrem tých, ktoré sú už zahrnuté v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

#### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), povidón (K 30), kyselina stearová, mastenec, kukuričný škrob, koloidný bezvodý oxid kremičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biely PVC/Al blister v papierovej škatuľke.

*Obsah balenia:* 10 alebo 20 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

bene-Arzneimittel GmbH  
Herterichstraße 1-3  
81479 Mníchov  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

07/0202/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21.06.2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2022