bene Arzneimittel GmbH

talvosilen® forte 500 mg/30 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

talvosilen forte 500 mg/30 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße, runde, biplanare Tablette mit Facetten, einseitiger Bruchkerbe und „talvosilen forte“ Prägung auf der anderen Seite.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

talvosilen forte ist indiziert für Kinder ab 12 Jahren, Jugendliche und Erwachsene zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben: Kinder ab 12 Jahren, Jugendliche und Erwachsene nehmen jeweils 1 bis 2 Tabletten ein, wenn erforderlich bis zu 4-mal täglich. In der Regel im Abstand von 6 bis 8 Stunden. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert (in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis). Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden.
Bezogen auf den Codein-Anteil der fixen Kombination ergibt sich daraus eine maximale Tagesdosis von 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (entsprechend 8 Tabletten).

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Die in der oben stehenden Tabelle angegebene maximale Tagesdosis (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Morbus Gilbert-Meulengracht muss die Dosis vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden. Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2 g Paracetamol nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz
Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis (entsprechende Paracetamol- und Codeinphosphat-Hemihydratdosis)	max. Tagesdosis (24 Std.) (entsprechende Paracetamol- und Codeinphosphat-Hemihydratdosis)
ab 43 kg (Kinder ab 12 Jahren, Jugendliche und Erwachsene)	1 – 2 Tabletten (entsprechend 500 – 1.000 mg Paracetamol und 30 – 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)	8 Tabletten (entsprechend 4.000 mg Paracetamol und 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)

Sofern nicht anders verordnet, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion von Paracetamol empfohlen, und ein minimales Dosierungsintervall von 6 Stunden, siehe Tabelle:

Erwachsene:

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Dosis Paracetamol
30 – 59 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 30 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Ältere Patienten
Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Eine Anwendung von talvosilen forte bei Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht wird wegen des Risikos einer Opioidvergiftung auf Grund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechselung von Codein zu Morphin (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.
Die Tabletten dürfen nicht im Liegen eingenommen werden.
Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Über die Dauer der Einnahme bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

talvosilen forte darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Ateminsuffizienz
- bei Atemdepression
- bei tiefer Bewusstlosigkeit
- bei Koma
- bei Pneumonie
- bei akutem Asthmaanfall
- bei nahender Geburt
- bei drohender Frühgeburt
- von Kindern unter 12 Jahren
- von allen Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, auf Grund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)
- von Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- von Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp, ultraschnelle Metabolisierer sind

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol und/oder Codein enthalten.

talvosilen forte sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:
- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck
- Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung

talvosilen forte sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht (d. h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden:
- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) und Dialysepatienten
- Morbus Gilbert-Meulengracht
- gleichzeitig Einnahme von Medikamenten, die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können (ggf. Dosisanpassung z. B. bei Diabetes mellitus, HIV, Down-Syndrom, Tumoren)
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Dehydrierung
- Hämolytische Anämie
- Glutathion Mangel
- Chronische Mangelernährung
- Körpergewicht unter 50 kg
- Ältere Patienten

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden.
Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofor-

tiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

CYP2D6-Metabolismus
Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei therapeutisch verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zur Folge hat.

Daher sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen (Gefahr des Lungenödems).

Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann (siehe Abschnitt 4.9).
Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	*Prävalenz %*
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Postoperative Anwendung bei Kindern
Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe angewendet wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, geführt hat (siehe auch Abschnitt 4.3). Alle Kinder erhielten Dosen von Codein, die innerhalb des angemessenen Dosierungsbereichs lagen; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Kinder entweder ultraschnelle oder extensive Metabolisierer bezüglich ihrer Fähigkeit zur Metabolisierung von Codein zu Morphin waren.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion
talvosilen forte, mit dem Bestandteil Codein, wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von talvosilen forte muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden. Der Patient ist anzuhalten, bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen.

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Paracetamol können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Einnahme des Schmerzmittels erfolgen.

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mit Schmerzmitteln vom Typ der Antiphlogistika/Antipyretika, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzungssymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis von Paracetamol kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte dieses Arzneimittel nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Codein als Bestandteil der fixen Kombination besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem und hochdosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Bei vorher bestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen.
Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch von Codein.

Codein-haltige Arzneimittel dürfen nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger ärztlicher Kontrolle eingenommen werden. Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

Die Behandlung von Patienten mit Z. n. Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzinfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein. Ebenfalls können Atemdepression und Euphorie auftreten.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von talvosilen forte und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von talvosilen forte zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Auswirkung auf Laborwerte:
Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

talvosilen forte enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenotiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin) sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin), Antihypertonika, aber auch anderer Analgetika sowie Alkohol kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arz-

neimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.
Gleiches gilt für potenziell hepatotoxische Substanzen sowie für Alkoholmissbrauch.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol beschleunigt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir) wird die Neigung zur Neutropenie verstärkt.

Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Alkohol ist bei der Behandlung mit talvosilen forte zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkung und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. talvosilen forte darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern eingenommen werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten wie z. B. Buprenorphin, Pentazocin, ist eine Wirkungsabschwächung des Arzneimittels möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von talvosilen forte verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere von Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildung des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein vor.
talvosilen forte darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Einnahme von talvosilen forte kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Fötus entwickeln.
Berichte über Entzugssymptome bei Neugeboren nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit
talvosilen forte darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol und Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Das in talvosilen forte enthaltene Codein kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen sowie das Ausüben gefahrvoller Tätigkeiten, beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind in der Tabelle auf Seite 4 nach der MedDRA Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgeführt. Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von talvosilen forte können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

Symptome der Intoxikation

Paracetamol
Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.
In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.
Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen
	Häufig	leichte Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Schlafstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Gefäßerkrankungen	Häufig	Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es zu Blutdruckabfall, Synkopen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Kurzatmigkeit
	Sehr selten	Bronchospasmen (Analgetika-Asthma), Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urtikaria
	Selten	Schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Post-Marketing-Erfahrung: Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4.)
	Nicht bekannt	Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke: Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-) Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.
Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Codein
Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalt, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf.
Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden. Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen.

Therapie von Intoxikationen

Paracetamol
Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol
- sind Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol empfehlenswert;
- kann Hämodialyse die Plasmakonzentration von Paracetamol senken;
- ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetylcystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

Codein
Bei Dosen über 2 mg Codein/kg Körpergewicht und klinischer Symptomatik sollte eine Überwachung der Atmung in Reanimationsbereitschaft bis zum Abklingen der Symptome erfolgen, bei Fehlen von Symptomen mindestens für einen Zeitraum bis zu 6 Stunden nach Ingestion.

Eine Aufhebung der Codein-Wirkung bei manifester Atemdepression ist durch Opiat-Antagonisten, wie z. B. Naloxon, möglich.

Die Gabe von Naloxon muss wiederholt werden, da die Wirkungsdauer von Codein länger ist als die von Naloxon. Wenn Naloxon nicht eingesetzt werden kann, sind symptomatische Maßnahmen, vor allem stabile Seitenlagerung, Beatmung und Schockbehandlung indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Natürliche Opium-Alkaloide; Codein, Kombinationen exkl. Psycholeptika
ATC-Code: N02AA59

Paracetamol
Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zentralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Codein
Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften und wirkt zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkung ist dosisabhängig und wird zum Teil über die Bindung an supraspinale Opiatrezeptoren (μ-Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opiatrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkung wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

Die Kombination von Paracetamol und Codein ist in klinischen Studien mit unterschiedlichen Analgetika und Placebo verglichen worden. Die fixe Kombination war Placebo in allen Fällen statistisch signifikant überlegen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass die analgetische Wirksamkeit der Kombination auch bei einer Steigerung der Dosis der einzelnen Arzneistoffe der analgetischen Wirksamkeit der Einzelstoffe unter der Voraussetzung vertretbarer Risiken überlegen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Resorption:
Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch (0,5 – 1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Die Metabolisierung erfolgt überwiegend in der Leber durch direkte Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom P 450-System (hauptsächlich CYP2E1) mit Bildung des toxischen Me-

taboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise gebunden und ausgeschieden wird, dessen Konzentration jedoch im Falle einer massiven Intoxikation stark erhöht ist.

Elimination:
Die Ausscheidung erfolgt renal. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierung sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 bis 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz:
Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Codein

Resorption:
Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede).
Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Elimination:
Die Eliminationshalbwertszeit von 3–5 Stunden verlängert sich bei Niereninsuffizienz auf 9–18 Stunden und ist auch im Alter verlängert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, etwa 10 % Codein werden unverändert ausgeschieden.

Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach hohen Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

Paracetamol und Codein zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, etwa gleiche Wirkdauer, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

Im Tierversuch zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderung an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet.
Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationsymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.
Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Codein

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.
Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein Tumor erzeugendes Potenzial von Codein.
Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(o-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Povidon
Stearinsäure
Talkum
Maisstärke
gefälltes Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Tabletten.
Packung mit 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstraße 1–3
81479 München
Deutschland
Telefon: 0 89/7 49 87-0
contact@bene-gmbh.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

31203.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.10.1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt