PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paralgin forte tablett "Karo Pharma".

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett Paralgin forte inneholder:
Paracetamol 400 mg og kodeinfosfat tilsv. kodeinfosfatsesquihydrat 30 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, udrasjerte.
Rosa, runde tabletter med delestrek, preget med "W" på motsatt side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne: Moderate til sterke smerter.

Barn 12 år eller eldre: Behandling av akutte, moderate smerter, som ikke anses å kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:
Voksne: 1 evt. 2 tabletter inntil 4 ganger daglig med minst 6 timer mellom hver dose.

Pediatrisk populasjon:
Barn i alderen 12 år til 18 år:

> 12 år (> 40 kg): 1 tablett inntil 4 ganger daglig, med minst 6 timer mellom hver dose

Hos barn bør behandlingens varighet begrenses til 3 dager, og hvis ingen effektiv smertelindring oppnås bør pasienten/omsorgspersonene anbefales å rådføre seg med lege på nytt.

Barn under 12 år:
Kodein bør ikke brukes til barn under 12 år på grunn av risiko for opioidtoksisitet som følge av den varierende og uforutsigbare metaboliseringen av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon
Ved nedsatt nyrefunksjon bør dosen justeres:

Glomerulær filtrering	Dosering
10-50 ml/min	1 tablett Paralgin forte 400/30 mg hver 6. time
< 10 ml/min	1 tablett Paralgin forte 400/30 mg hver 8. time

Nedsatt leverfunksjon
2 g paracetamol per døgn bør ikke overskrides ved alvorlig leversykdom, levercirrhose, kronisk underernæring, samtidig kronisk alkoholmisbruk eller hos fastende pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller for et eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1.
- Akutt alvorlig hepatitt og alvorlig leversvikt
- Alle pediatriske pasienter (i alderen 0-18 år) som gjennomgår tonsillektomi og/eller adenoidektomi som behandling for obstruktivt søvnapnésyndrom, på grunn av økt risiko for å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4)
- Kvinner som ammer (se pkt. 4.6)
- Pasienter som har, kjent ultrarask legemiddelmetabolisme via CYP2D6

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av Paralgin forte eller Paralgin major og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Paralgin forte eller Paralgin major blir forskrevet samtidig med sedativa, bør lavest effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.
Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Kolecystektomi og akutt pankreatitt
Kolecystektomerte pasienter kan ha en økt risiko for akutt pankreatitt pga. manglende reservoar og opioiders effekt på Oddis sfinkter (se avsnitt 4.8). Disse pasientene må informeres om symptomer på akutt pankreatitt og bes om å ta kontakt umiddelbart ved sterke smerter i øvre del av magen.

Leverpåvirkning
Ved langvarig bruk eller høye doser, spesielt hos pasienter med svekket ernæringstilstand på grunn av alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring eller fasting, er det økt risiko for leverpåvirkning.

Nyreskade
Risiko for nyreskader ved langvarig bruk er ikke utelukket. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig lever- og nyreskade.

Metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA)
Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloksacillin, på grunn av en økt risiko for metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutationmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) samt de som bruker maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåkning, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

Toleranse og avhengighet
Ved kronisk bruk kan det forekomme toleranse samt fysisk og psykisk avhengighet. Langvarig behandling benyttes restriktivt og bare etter nøye avveining mellom smertelindrende effekt, risiko for tilvenning og bivirkninger.

Hodepine
Ved langtidsbruk (> 3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan

hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Metabolisering via CYP2D6
Kodein metaboliseres via leverenzymet CYP2D6 til morfin som er kodeins aktive metabolitt. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har rask eller ultrarask legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få bivirkninger forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser. Disse pasientene omdanner raskt kodein til morfin noe som medfører høyere serumnivåer av morfin enn forventet.

Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, obstipasjonog manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt.
Den estimerte forekomst av ultrarask legemiddelmetabolisme i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

Populasjon	Forekomst i %
Afrikansk/etiopisk	29 %
Afroamerikansk	3,4 % til 6,5 %
Asiatisk	1,2 % til 2 %
Kaukasisk	3,6 % til 6,5 %
Gresk	6,0 %
Ungarsk	1,9 %
Nordeuropeisk	1 % - 2 %

Postoperativ bruk hos barn
I publisert litteratur er det rapportert at kodein gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapnésyndrom, har ført til sjeldne, men livstruende bivirkninger, inkludert dødsfall (se også pkt. 4.3). Alle barn fikk kodeindoser som var innenfor det riktige doseintervallet, men det var evidens for at disse barna enten hadde ultrarask eller rask legemiddelmetabolisme med hensyn til deres evne til å omdanne kodein til morfin.

Barn med nedsatt lungefunksjon
Kodein anbefales ikke hos barn med nedsatt lungefunksjon, inkludert ved nevromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. Disse faktorene kan forverre symptomene på morfinforgiftning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:
Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner elle lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Følgende kombinasjon med Paralgin Forte bør unngås:
- kinidin.

Følgende legemidler kan kreve dosejustering i kombinasjon med Paralgin forte (de kan øke levertoksisiteten av paracetamol og redusere effekten av kodein):
- nevroleptika
- antidepressiva
- warfarin
- visse antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)

- rifampicin,
- johannesurt (Hypericum perforatum)
- probenecid
- kolestyramin

Samtidig bruk av alkohol bør unngås.

Kodein:
Farmakokinetiske interaksjoner:
Kodein omdannes i lever blant annet gjennom CYP2D6-avhengig O-demetylering til morfin. Denne omdanningen hemmes av visse legemidler som for eksempel serotoninreopptakshemmere (SSRIer), antipsykotika av typen fentiaziner og bupropion, samt kinidin og terbinafin. Disse legemidlene motvirker dermed effekten av kodein og samtidig bruk kan derfor gi redusert smertestillende effekt.

Enzyminduserende legemidler som f.eks. karbamazepin, rifampicin, barbiturater, Johannesurt (Hypericum perforatum) mfl. kan redusere plasmakonsentrasjonen av morfin og gi redusert smertestillende effekt (se også interaksjon med paracetamol nedenfor).

Paracetamol:
Farmakodynamiske interaksjoner:
Regelmessig bruk og vedvarende høy dosering over 1,5-2 gram paracetamol daglig kan forsterke effekten av perorale antikoagulantia (warfarin og andre kumarinderivater) og gi økt risiko for blødning. Dosejustering kan være nødvendig ved samtidig bruk av paracetamol og disse legemidlene.

Farmakokinetiske interaksjoner:
Enzyminduserende legemidler, slik som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin og Johannesurt (Hypericum perforatum) kan øke levertoksisiteten av paracetamol. Dosejustering kan være nødvendig.

Isoniazid kan påvirke farmakokinetikken til paracetamol med mulig potensering av levertoksisitet. Paracetamoldosen bør ikke overstige 3 gram per døgn.

Kolestyramin og kolestipol reduserer den gastrointestinale absorpsjonen av paracetamol. Paracetamol bør tas en eller flere timer før, eventuelt flere timer etter kolestyramin/kolestipol.

Probenecid gir en nesten halvering i clearance av paracetamol ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre. Dette betyr sannsynligvis at dosen av paracetamol kan halveres når det gis samtidig med probenecid.

Forsiktighet skal utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin, da samtidig inntak har blitt forbundet med metabolisk acidose med høyt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:
Kodein: Ved langvarig behandling av moren ved graviditet er det sett neonatal abstinens etter kodeinpåvirkning. Som for andre narkotiske analgetika er det sett neonatal respirasjonsdepresjon ved bruk av kodein ved fødsler.

Paracetamol: En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser eller toksisitet hos fosteret eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater.

Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelen oppveier en mulig risiko, og da med lavest mulig effektiv dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amming*:*

Kodein: Kodein skal ikke brukes under amming (se pkt. 4.3). Ved normale terapeutiske doser kan kodein og dets aktive metabolitter være til stede i morsmelk i meget lave doser, men det er lite sannsynlig at dette påvirker barnet som ammes. Hvis pasienten imidlertid har ultrarask metabolisme via CYP2D6 kan det være høyere innhold av den aktive metabolitten morfin i morsmelken. Dette kan i svært sjeldne tilfeller føre til symptomer på opioidtoksisitet hos barnet, som kan være fatalt.

Paracetamol: Paracetamol går i liten grad over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket ved terapeutiske doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paralgin forte kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av bivirkninger:

- Svært vanlige (≥ 1/10)
- Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
- Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
- Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
- Svært sjeldne (< 1/10 000)
- Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni, leukopeni og hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Nevrologiske sykdommer	
Ikke kjent:	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, obstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Galleveisdyskinesi hos spesielt disponerte
Sjeldne:	Leverpåvirkning
Ikke kjent:	Akutt pankreatitt[1]
Hud -og underhudssykdommer	
Sjeldne:	Allergiske hudreaksjoner, eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Tretthet
Ikke kjent:	Økt svetting

[1] Pasienter som har gjennomgått kolecystektomi er spesielt utsatt (se avsnitt 4.4).

Det har blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner, som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Kodein:
Forgiftning kan gi CNS-depresjon, kvalme, oppkast, obstipasjon, døsighet, miose, hypotensjon, respirasjonsdepresjon, cyanose, kramper (særlig hos barn) og til slutt koma.

Paracetamol:
Akutt massiv overdosering av paracetamol kan gi leverskade. Symptomer på overdosering første døgn er få. Anoreksi, magesmerter, kvalme og oppkast kan forekomme.
Innen 1,5 døgn starter vanligvis tegn på leverskade som smerter i øvre maeregion, økning i ALAT/ASAT, INR og bilirubin. Innen 3-4 døgn skjer utvikling av maksimal levertoksisitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt kan forekomme.

Toksisitet:

Kodein:
Toksisk dose av kodein varierer mye fra person til person. Noe av grunnen til dette er toleranseutvikling hos kroniske brukere og individuell variasjon i dannelsen av morfin fra kodein.

Samtidig inntak av andre rusmidler/legemidler som gir CNS-depresjon, som for eksempel alkohol eller benzodiazepiner, vil øke toksisiteten av kodein.

Eldre og små barn er spesielt følsomme for kodein. Hos spedbarn må lege/sykehus kontaktes ved alle inntak. 1 mg/kg peroralt hos barn (1-6 år) kan gi symptomer. Inntak på over 5 mg/kg peroralt hos barn har gitt alvorlige forgiftninger med respirasjonsstans.

Paracetamol:
Den viktigste risikofaktoren er overdosering over tid (for eksempel flere påfølgende dager). Gjentatte overdoseringer nedsetter motstandsdyktigheten ved at nivået av glutation (i aktiv, redusert form) kan være lavere enn normalt. Avklar derfor alltid først om dette er ett enkeltinntak eller gjentatte inntak. Terapeutisk bruk av paracetamol i dagene før en eventuell overdose er også relevant, og det skal normalt inkluderes når toksisk dose regnes ut. Alle eksponeringer med toksisk dose skal til sykehus.

Toksisk dose voksne og barn > 3 mnd: 100 – 170 mg/kg per døgn, avhengig av alder og tidsrommet inntaket strekker seg over.
Barn < 3 mnd: ved enhver mistanke om overdose bør Giftinformasjonen alltid kontaktes. Premature og spedbarn under 3 måneder antas å ha økt risiko for toksisitet.

Behandling:

Kodein:
Symptomatisk, kombinert med ev. antikonvulsiv og respirasjonsstimulerende terapi. Antidot: Nalokson.

Paracetamol:
Ventrikkeltømming og behandling med kull vurderes. N-acetylcystein gis så snart som mulig etter sannsynlig inntak av toksisk dose, men behandlingen kan startes når som helst i forgiftningsforløpet, også etter at pasienten har utviklet leverkoma. Levertransplantasjon kan være aktuelt. Kontakt Giftinformasjonen ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjonsanalgetikum; paracetamol og kodein.

ATC-kode: N02 A J06

Virkningsmekanisme:
Kodein er et svaktvirkende analgetikum med sentral virkning. Kodein utøver sin effekt gjennom μ-opioidreseptorer (selv om kodein har en lav affinitet til disse reseptorene) og dets analgetiske effekt skyldes at det omdannes til morfin. Det er påvist at kodein (spesielt i kombinasjon med andre analgetika som paracetamol) er effektiv ved akutte nociseptive smerter. Paracetamol har sentral og perifer analgetisk effekt.
Paracetamol har antipyretisk effekt over varmereguleringssenteret i hypothalamus.
Paracetamol påvirker ikke hemostasen og irriterer ikke gastrointestinalslimhinnen.
Paracetamol forbruker glutation som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive metabolitt. Lavt glutationinnhold i utsatte vev disponerer for organskade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:
Paracetamol og kodein absorberes raskt og nær fullstendig etter oralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ½-1 time etter oralt inntak.

Distribusjon:
Paracetamol distribueres raskt og fordeles til de fleste vev. Distribusjonsvolumet er ca.1 liter/kg.
Proteinbinding er på ca. 30 % for kodein og regnes som ubetydelig for paracetamol.

Biotransformasjon:
Paracetamol metaboliseres hovedsakelig til glukuronider og sulfatkonjugater i lever. En mindre fraksjon konverteres av en cytochrome p-450-avhengig oksydase til en svært reaktiv metabolitt. Denne metabolitten inaktiveres raskt ved konjugering med redusert glutation og utskilles i urinen som acetylcystein og merkaptursyre konjugater. Kodein metaboliseres vesentlig via N- og O-metylering til blant annet morfin. Normalt omdannes 5-15 % av kodeindosen til morfin. Disse metabolittene inaktiveres for en stor del ved konjugering til glukuronat.

Spesielle pasientgrupper:
Langsom og ultrarask metabolisme ved enzymet CYP2D6
Omkring 7% av den kaukasiske befolkningen mangler på grunn av sin gensammensetning et fungerende CYP2D6 enzym. Disse individene har langsom metabolisme og kan få dårligere effekt på grunn av manglende omdannelse til morfin. Omkring 1 % av den kaukasiske befolkningen har ultrahurtig metabolisme. Individer med ultrahurtig metabolisme har en eller flere dupliseringer av sine CYP2D6 kodede gener og har derfor en merkbart forhøyet CYP2D6 aktivitet. Disse individene får forhøyede plasmakonsentrasjoner av morfin og har derfor en økt risiko for morfinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.6). Dette er det særlig viktig å være oppmerksom på dersom pasienten samtidig har nedsatt nyrefunksjon fordi dette kan føre til økt konsentrasjon av metabolitten morfin-6-glukoronid. Den genetiske profilen for CYP2D6 kan bestemmes ved genotyping.
Eliminasjon:
Halveringstid for kodein er på 3½ time og for paracetamol på 2-3 timer. Halveringstiden kan forlenges ved toksiske doser eller hos pasienter med leverskade.
Kodein elimineres via nyrene hovedsakelig som glukuronat. 2/3 av dosen utskilles i løpet av 6 timer. Paracetamol elimineres via nyrene hovedsakelig som glukuronat med små mengder sulfater og merkaptat og uforandret legemiddel. Ca. 85 % av en paracetamoldose kan gjenfinnes i urinen som fritt og konjugert paracetamol innen 24 timer etter inntak.

Pasientfaktorer:
En serumkonsentrasjon på 5-20μg paracetamol/ml vil gi smertestillende og febernedsettende effekt. En normaldose paracetamol vil ha effekt i 4-6 timer. Doser over 1 g vil gi ubetydelig økning i den terapeutiske effekten av paracetamol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kodein: Mutagen effekt er ikke observert for kodein.

Paracetamol: Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelige.
Studier fra cellelinjer i kultur, forsøksdyr og humane lymfocytter in vitro har vist at paracetamol kan påvirke DNA og gi kromosomskader. Studier på humane lymfocytter in vivo har gitt motstridende resultater. Det er ingen sikre holdepunkter for at paracetamol er karsinogent hos mennesker. Paracetamol gir akutt nyre- og leverskade ved overdosering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksypropylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, mannitol (E421), stearinsyre, kolloidal silika, canthaxanthin (fargestoff), helracemisk α-tokoferol, renset maisolje, modifisert stivelse, maisstivelse.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Romtemperatur

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastboks med 50, 100 og 10x100 tabletter.
Blisterpakning med 10, 20, 50, 100, 10x50 og 10x100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

Karo Pharma AS
Østensjøveien 27
Postboks 6733, Etterstad
N-0609 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4088

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Siste gang: 06.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.02.2023