

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pinex Forte 500 mg/30 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg paracetamol 30 mg kodeinfosfathemihydrat

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder mindre enn 23 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Pinex Forte filmdrasjerte tabletter er hvite, ovale, 8,5 x 17 mm, bikonvekse tabletter, merket '5 3' på den ene siden og med en delestrek.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Til lindring av moderate til sterke smerter hos voksne og barn over 12 år.

Kodein er indisert til pasienter over 12 år for 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

Varigheten av behandlingen bør begrenses til 3 dager, og dersom det ikke oppnås effektiv smertelindring bør pasienten/omsorgspersoner rådes til å kontakte lege.

Voksne over 18 år: 1-2 tabletter ikke oftere enn hver 4. time, opptil maksimalt 8 tabletter i løpet av en periode på 24 timer.

Maksimal døgndose:

- Maksimal døgndose av paracetamol må ikke overskride 4000 mg.
- Maksimal enkeltdose er 1000 mg (2 tabletter).

Eldre: Hos voksne kan imidlertid en redusert dose være nødvendig. Se advarsler.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon bør dosen reduseres:

Glomerulær filtrasjon	Dose
10–50 ml/minutt	En Pinex Forte 500 mg/30 mg tablett hver 6. time
<10 ml/minutt	En Pinex Forte 500 mg/30 mg tablett hver 8. time

Nedsatt leverfunksjon

Paracetamol bør brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon.

Kronisk alkoholisme

Kronisk alkoholforbruk kan senke terskelen for paracetamoltoksisitet. Hos disse pasientene bør det være minst 8 timer mellom to doser. 2 g paracetamol per døgn bør ikke overskrides.

Pediatrisk populasjon

Ungdom fra og med 16 år med kroppsvekt >50 kg:

1-2 tabletter ikke oftere enn hver 6. time, opptil maksimalt 8 tabletter i løpet av en periode på 24 timer.

Barn 12–15 år: 1 tablett ikke oftere enn hver 6. time, opptil maksimalt 4 tabletter i løpet av en periode på 24 timer.

Barn under 12 år: Kodein bør ikke brukes hos barn under 12 år på grunn av risiko for opioidforgiftning som følge av varierende og uforutsigbar metabolisme av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Pinex Forte filmdrasjerte tabletter er til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alle pediatriske pasienter (i alderen 0-18 år) som gjennomgår tonsillektomi og/eller adenoidektomi som behandling for obstruktiv søvnapné syndrom, på grunn av økt risiko for utvikling av alvorlige og livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4).
- Kvinner som ammer (se pkt. 4.6).
- Pasienter som har kjent ultrarask legemiddelmetabolisme via CYP 2D6.

Tilstander der morfin og opioider er kontraindisert er f.eks.:

- Akutt astma
- Respirasjonsdepresjon
- Akutt alkoholisme
- Leversvikt
- Hodeskader
- Forhøyet intrakranielt trykk
- Etter gallegangskirurgi
- Behandling med monoaminoksidase (MAO)-hemmer, samtidig eller de siste 14 dagene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av Pinex Forte 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 Pinex Forte blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste 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).

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 glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) samt de som bruker maksimale daglige doser av paracetamol. Nøye overvåkning, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

Administrering av høyere doser enn anbefalt utgjør en risiko for alvorlig leverskade. Behandling med antidot bør startes så raskt som mulig (se pkt. 4.9).

Ved kronisk bruk kan det forekomme toleranse og også fysisk og psykisk avhengighet.

Ved langtidsbruk (>3 måneder) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH, medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør analgetika seponeres i samråd med lege.

Brå seponering etter langtidsbruk, høye doser og feil bruk av analgetika kan føre til hodepine, fatigue, muskelsmerter, nervøsitet og autonome symptomer. Disse seponeringssymptomene avtar innen noen få dager. Inntil da bør ytterligere inntak av analgetika unngås og bare gjenopptas i samråd med lege.

Paracetamol/kodein bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- opioidavhengighet
- hypothyroidisme
- prostatahypertrofi
- nedsatt adrenokortikal funksjon
- alvorlig hepatisk hemolytisk anemi

Paracetamol/kodein bør brukes med største forsiktighet og med reduserte doser hos pasienter med:

- alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- nedsatt leverfunksjon eller alkoholisme.
- underernærte eller dehydrerte pasienter.

CYP 2D6-metabolisme

Kodein metaboliseres via leverenzymet CYP 2D6 til den aktive metabolitten morfin. Dersom en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet, vil det ikke oppnås tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimerer indikerer at opptil 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Dersom pasienten har rask eller ultrarask legemiddelmetabolisme er det imidlertid økt risiko for å utvikle bivirkninger forbundet med opioidforgiftning, selv ved vanlige doser. Hos disse pasientene omdannes kodein raskt til morfin, noe som gir høyere serumnivåer av morfin enn forventet.

Vanlige symptomer på opioidforgiftning omfatter forvirring, somnolens, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, forstoppelse og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatale. Estimert forekomst av ultrarask legemiddelmetabolisme i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

Populasjon	Prevalens %
Afrikansk/etiopisk	29 %
Afroamerikansk	3,4-6,5 %
Asiatisk	1,2-2 %
Kaukasisk	3,6-6,5 %

Gresk	6,0 %
Ungarsk	1,9 %
Nord-europeisk	1-2 %

Postoperativt bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at kodein gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi som behandling ved obstruktiv søvnapné, førte til sjeldne men livstruende bivirkninger, inkludert død (se også pkt. 4.3). Alle barna fikk kodeindoser som var innenfor riktig doseintervall, men det var imidlertid holdepunkter for at disse barna enten hadde ultrarask eller rask legemiddelmetabolisme med hensyn til evnen til å omdanne kodein til morfin.

Barn med nedsatt respirasjonsfunksjon

Kodein anbefales ikke til barn som kan ha nedsatt respirasjonsfunksjon, inkludert nevromuskulære forstyrrelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i øvre luftveier eller lunger, multiple traumer eller omfattende kirurgi. Disse faktorene kan forverre symptomene på morfinforgiftning.

Forsiktighet bør utvises ved administrering av preparatet til alle pasienter med tilstander som kan forverres av opioider, spesielt eldre, som kan være sensitive overfor sentrale og gastrointestinale effekter, pasienter som får samtidig behandling med CNS-dempende legemidler, ved prostatahypertrofi og ved inflammatoriske eller obstruktive tarmlidelser. Forsiktighet bør også utvises dersom langvarig behandling forventes.

Pasienter bør rådes til å ikke overskride anbefalt dose og ikke samtidig ta andre legemidler som inneholder paracetamol.

Nytte/risiko av fortsatt bruk bør vurderes regelmessig av forskriver.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

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 eller 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 legemidler bør unngås i kombinasjon med Pinex Forte: kinidin.

Følgende legemidler kan kreve dosejustering ved kombinasjon med Pinex Forte: nevroleptika, antidepressiver, warfarin, enzyminduserende legemidler som visse antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin og prikkperikum (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoklopramid, kolestyramin og kloramfenikol.

Samtidig bruk av alkohol bør unngås.

Kodein

Farmakokinetiske interaksjoner:

Kodein aktiveres sannsynligvis ved O-demetylering til morfin via enzymet CYP 2D6. Denne bioaktiveringen hemmes av enkelte legemidler, f.eks. kinidin, terbinafin, enkelte antidepressiver og nevroleptika osv. Disse legemidlene motvirker dermed effekten av kodein. Denne interaksjonen er dokumentert i studier med friske forsøkspersoner og/eller i pilotstudier med pasienter.

Studier rettet direkte mot dette er utført med kinidin, som er en svært sterk hemmer av CYP 2D6, og denne kombinasjonen bør derfor unngås.

Nevroleptika og antidepressiver har også en hemmende effekt på CYP 2D6, noe som betyr at disse kombinasjonene kan kreve dosejustering.

Enzyminduserende legemidler som rifampicin, barbiturater, flere antiepileptika, prikkperikum (*Hypericum perforatum*) osv. kan redusere plasmakonsentrasjonen av morfin (se også interaksjon med paracetamol nedenfor).

Paracetamol

Farmakodynamiske interaksjoner:

Den antikoagulerende effekten av warfarin og andre kumariner kan forsterkes ved regelmessig bruk av paracetamol, med økt risiko for blødning. Effekten kan oppstå allerede etter døgndoser på 2000 mg i 3 dager. Sporadiske doser har ingen signifikant effekt på blødningstendensen. Økt overvåking av INR-verdier bør gjøres under kombinasjonsbehandlingen og etter at den er avsluttet.

Farmakokinetiske interaksjoner:

Bruk av forbindelser som induserer leverenzymer, som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin og prikkperikum (*Hypericum perforatum*) kan øke levertoksisiteten av paracetamol på grunn av økning i og raskere dannelse av toksiske metabolitter. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av enzyminduserende forbindelser.

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

Samtidig inntak av legemidler som øker hastigheten av mage-/tarmtømming, som metoklopramid eller domperidon, øker absorpsjonshastigheten og inntreden av effekt av paracetamol.

Absorpsjonen av paracetamol reduseres av kolestyramin. Kolestyramin bør ikke gis den første timen dersom maksimal analgetisk effekt vil oppnås.

Paracetamol kan påvirke farmakokinetikken til kloramfenikol. En analyse av kloramfenikol i plasma anbefales derfor ved kombinasjonsbehandling med kloramfenikol til injeksjon.

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

Pinex Forte bør brukes med forsiktighet ved graviditet, siden kodeinmetabolitter krysser placenta. Det er rapportert neonatal respirasjonsdepresjon i forbindelse med bruk av kodein under fødsel.

Det er rapportert abstinenssymptomer hos nyfødte der moren har brukt paracetamol/kodein regelmessig under graviditeten.

Paracetamol

En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol *in utero* viser ikke entydige resultater. Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amming

Kodein

Dette preparatet er kontraindisert ved amming på grunn av innholdet av kodein (se pkt. 4.3).

Kodein/metabolitter kan bli skilt ut i morsmelk hos mennesker i svært lave doser, men ved terapeutiske doser av Pinex Forte er det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. Det kan imidlertid være høyere nivåer av den aktive metabolitten, morfin, i morsmelk hos mennesker, dersom behandlede kvinner som ammer har ultrarask legemiddelmetabolisme via CYP2D6. Dette kan i svært sjeldne tilfeller gi symptomer på opioidforgiftning hos barnet, som kan være fatal.

Paracetamol

Paracetamol skilles ut i morsmelk hos mennesker, men ikke i klinisk signifikante mengder.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom det oppstår svimmelhet eller sedasjon.

4.8 Bivirkninger

Kodein kan gi typiske opioideffekter, inkludert forstoppelse, kvalme, oppkast, svimmelhet, ørhet, forvirring, døsighet og urinretensjon. Hyppigheten og alvorlighetsgraden avhenger av dosering, behandlingsvarighet og individuell sensitivitet. Toleranse og avhengighet kan forekomme, spesielt ved langvarig høy dosering av kodein.

- Det er kjent at regelmessig langvarig bruk av kodein fører til avhengighet og toleranse. Symptomer på rastløshet og irritabilitet kan oppstå når behandlingen så avbrytes.
- Langvarig bruk av smertestillende legemidler mot hodepine kan gi en forverring.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne Svært sjeldne	Trombocytopeni, hemolytisk anemi, agranulocytose, leukopeni. Pancytopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet Sjeldne	Allergiske reaksjoner.
Psykiatriske lidelser Sjeldne	Søvnforstyrrelser.
Nevrologiske sykdommer Vanlige Mindre vanlige	Døsighet, hodepine. Svimmelhet.

Øyesykdommer Mindre vanlige	Synsforstyrrelser.
Karsykdommer Vanlige	Periodevis svetting.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Sjeldne	Kortpustethet.
Gastrointestinale sykdommer Vanlige Mindre vanlige	Kvalme, forstoppelse, oppkast. Munntørhet.
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne Svært sjeldne	Levertoksisitet, leverskade som kan føre til leversvikt. Akutt pankreatitt.
Hud- og underhudssykdommer Sjeldne	Utslett, urtikaria, erytem.
Sykdommer i nyre og urinveier Svært sjeldne	Nyreskader (kan forekomme ved langtidsbehandling).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige	Fatigue.

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner.

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

Kodein

Effektene av overdosering med kodein forsterkes av samtidig inntak av alkohol og psykotrope legemidler.

Symptomer

Hemming av sentralnervesystemet, inkludert respirasjonsdepresjon, kan utvikles, men det er lite sannsynlig at dette er alvorlig med mindre det samtidig er inntatt andre sedative forbindelser, inkludert alkohol, eller overdoseringen er svært stor. Pupillene kan bli på størrelse med et knappenålshode, og kvalme og oppkast er vanlig. Hypotensjon og takykardi er mulig men ikke sannsynlig.

Behandling

Behandlingen bør omfatte generelle symptomatiske og understøttende tiltak, inkludert frie luftveier overvåking av vital tegn inntil pasienten er stabil. Aktivt kull overveies innen 1 time etter inntak dersom en voksen pasient har inntatt mer enn 350 mg eller et barn har inntatt mer enn 5 mg/kg.

Nalokson gis ved koma eller respirasjonsdepresjon. Nalokson er en konkurrerende antagonist og har kort halveringstid, så høye og gjentatte doser kan være nødvendig hos en pasient med alvorlig forgiftning. Pasienten observeres i minst 4 timer etter inntak, eller 8 timer dersom det er tatt et depotpreparat.

Paracetamol

Ved overdosering bør medisinsk hjelp søkes øyeblikkelig på grunn av risikoen for irreversibel leverskade.

Symptomer

Symptomer på overdosering med paracetamol i de første 24 timene etter inntak er blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter. Tegn på leverskade kan vises 12-48 timer etter inntak, og dette kan manifesteres som økt protrombintid, som er en sikker indikator på forverret leverfunksjon. Forstyrrelser i glukosemetabolismen og metabolsk acidose kan forekomme. Ved alvorlig forgiftning kan leversvikt utvikles til encefalopati, blødning, hypoglykemi, hjerneødem, koma og død. Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, med smerter i nedre del av ryggen, hematuri og proteinuri, kan utvikles selv i fravær av alvorlig leverskade.

Hjertearytmier og pankreatitt er rapportert.

Leverskade er sannsynlig hos voksne som har tatt paracetamoldoser på 10 g eller mer. Akutt eller kronisk inntak av paracetamol over de anbefalte dosene kan føre til leverskade, særlig dersom pasienten har risikofaktorer.

Risikofaktorer

- a) Langvarig behandling med karbamazepin, fenobarbiton, fenytoin, primidon, rifampicin, prikkperikum (*Hypericum perforatum*) eller andre legemidler som induserer leverenzymmer.
- eller
- b) Regelmessig inntak av etanol utover anbefalte mengder.
- eller
- c) Sannsynlig glutationsmangel, f.eks. spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, HIV-infeksjon, underernæring, kakeksi.

Det antas at overskuddet av toksisk metabolitt (detoksifiseres vanligvis ved hjelp av glutation ved inntak av vanlige doser paracetamol) bindes irreversibelt til levervev.

Behandling

Umiddelbar behandling er avgjørende ved håndtering av overdosering med paracetamol. Selv ved fravær av signifikante tidlige symptomer bør pasienten legges inn på sykehus øyeblikkelig. Symptomer kan være begrenset til kvalme eller oppkast og reflekterer ikke alltid alvorlighetsgraden av overdoseringen eller risikoen for organskade.

Behandling med aktivt kull bør overveies innen 1 time etter overdoseringen. Plasmakonsentrasjonen av paracetamol bør måles tidligst 4 timer etter inntak (tidligere konsentrasjoner er usikre).

Alle pasienter som har tatt paracetamoldoser på ca. 7,5 g eller mer de siste 4 timene bør gjennomgå mageskylling. Plasmakonsentrasjonen av paracetamol bør måles tidligst 4 timer etter inntak (tidligere konsentrasjoner er usikre).

Behandling med N-acetylcystein kan gis i opptil 24 timer etter inntak av paracetamol. Den maksimale beskyttende effekten oppnås imidlertid opptil 8 timer etter inntak.

Hvis det er nødvendig bør pasienten gis N-acetylcystein intravenøst, i henhold til fastsatt doseringsplan. Dersom oppkast ikke er et problem kan metionin gitt oralt være et egnet alternativ på avsidesliggende steder, utenfor sykehus. Generelle understøttende tiltak må være tilgjengelig.

Behandling av pasienter som har alvorlig hepatisk dysfunksjon utover 24 timer etter inntak bør diskuteres med Giftinformasjonen eller en leveravdeling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, Opioider i kombinasjon med ikke-opioide analgetika.
ATC-kode: N02A J06

Paracetamol har både analgetisk og antipyretisk effekt. Det har imidlertid ikke antiinflammatorisk effekt. Mekanismen for den analgetiske virkningen er ikke fullstendig fastslått. Hovedvirkemåten for paracetamol er hemming av syklooksygenase, et enzym som er viktig for prostaglandinsyntesen. Syklooksygenasen i sentralnervesystemet er mer sensitiv for paracetamol enn perifer syklooksygenase, og dette forklarer hvorfor paracetamol har en antipyretisk og analgetisk effekt. Paracetamol virker sannsynligvis antipyretisk ved sentral påvirkning på varmereguleringssenteret i hypotalamus.

Kodein er et sentraltvirkende, svakt analgetikum. Kodein utøver sin effekt via μ -opioidreseptorer, selv om kodein har lav affinitet til disse reseptorene, og den analgetiske effekten skyldes omdanning til morfin. Spesielt i kombinasjon med andre analgetika slik som paracetamol, har kodein vist effekt ved akutt nociseptiv smerte.

Kodeinfosfat brukes ved behandling av hoste og har CNS-dempende effekt.

Kodein kan forsterke effekten av andre analgetika.

Kodein er mye mindre potent enn morfin og er ikke egnet til bruk mot sterke smerter selv ved de høyeste tolererte dosene. Det gir ikke merkbar respirasjonsdepresjon, men har hostestillende effekt. Kodein er forskjellig fra morfin ved at vanlig medisinsk bruk av kodein ikke ofte forbindes med alvorlig avhengighet, og høye doser gir heller oppstemthet enn depresjon. Kodein har en lav affinitet for opioidreseptorer. Den analgetiske effekten av kodein kan skyldes biotransformasjon til morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Paracetamol

Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes paracetamol raskt og nesten fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 30 minutter til 2 timer.

Distribusjon

Paracetamol distribueres raskt til alle vev. Konsentrasjonene er sammenlignbare i blod, spytt og plasma. Distribusjonsvolumet for paracetamol er ca. 1 liter/kg kroppsvekt. Ved terapeutiske doser er proteinbindingen ubetydelig.

Biotransformasjon

Hos voksne metaboliseres paracetamol i leveren hovedsakelig via to metaboliseringveier: glukuronid- (~60 %) og sulfat- (~35 %) konjugering. Den siste veien blir raskt mettet ved doser som er høyere enn terapeutisk dose. En mindre vesentlig metaboliseringvei, katalysert av cytokrom P450, resulterer i dannelse av et intermediat (N-acetyl-p-benzokinonimin) som normalt detoksifiseres raskt ved hjelp av glukuronid og elimineres i urinen, etter konjugering med cystein (~3 %) og merkaptopurinsyre. Hos nyfødte og barn <12 år er sulfatkonjugering viktigste eliminasjonsvei, og glukuronidering skjer i mindre grad enn hos voksne. Total eliminasjon hos barn er sammenlignbar med den hos voksne, på grunn av høyere kapasitet for sulfatkonjugering.

Eliminasjon

Eliminasjon av paracetamol skjer i hovedsak gjennom urinen. 90 % av inntatt dose elimineres via nyrene innen 24 timer, hovedsakelig som glukuronid- (60-80 %) og sulfat- (20-30 %) konjugater. Mindre enn 5 % elimineres uendret. Eliminasjonshalveringstiden er ca. 2 timer.

Ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, etter overdosering og hos nyfødte er eliminasjonshalveringstiden for paracetamol forsinket. Maksimal effekt svarer til plasmakonsentrasjonene.

Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10 ml/minutt) er eliminasjon av paracetamol og metabolittene forsinket.

Det er ingen endringer i konjugeringskapasiteten hos eldre pasienter.

Kodeinfosfat

Absorpsjon

Kodeinfosfat absorberes raskt og nesten fullstendig fra mage-tarmkanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon ses etter ca. 2 timer.

Distribusjon

Plasmakonsentrasjonen etter administrering av en enkeltdose kodeinfosfat på 30 mg er ca. 0,25 mikromol/liter.

Biotransformasjon

Kodeinfosfat metaboliseres i leveren. Ca. 10 % av administrert dose omdannes til morfin, som antas å være ansvarlig for effekten.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er 3,5 timer. Kodeinfosfat utskilles hovedsakelig via nyrene som inaktive metabolitter. To tredeler av disse skilles ut i løpet av 6 timer. Effekten varer i 4–6 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Kodeinfosfat har en log-lineær kinetikk i eliminasjonsfasen.

Like under 10 % av befolkningen kan ikke omdanne kodein til morfin, og dette er årsaken til at disse individene ikke har noen nytte av kodeininnholdet i tablettene.

Kodein kan metaboliseres langsommere hos eldre pasienter enn hos yngre. Dosejustering kan overveies.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksitet er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Povidon K29/K32

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Talkum

Natriumkrysskarmellose

Kopovidon (25,2-30,8)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464)

Makrogol

Talkum (E553b)

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite PVC/aluminiumsblister

eller hvite blister i PVC/aluminium/PET/papir med barnesikring

eller hvite HDPE-tablettbokser med hvitt PP-skrulokk med barnesikring.

Pakningsstørrelser:

Blister: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter

Tablettbokser: 50, 100 og 200 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-9969

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.05.2015

Dato for siste fornyelse: 13.04.2020

10. OPPDATERINGSDATO

31.08.2023