

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pinex Forte brusetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver brusetablett inneholder 500 mg paracetamol og 30 mg kodeinfosfathemihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver brusetablett inneholder 385 mg natrium (herav 58,5 mg natriumbenzoat (E 211)), 300 mg sorbitol (E 420), 30 mg aspartam (E 951), 5 mg fruktose, 5 mg glukose, 4 mg sukrose og sulfitter (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Brusetabletter.

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 slik som paracetamol eller ibuprofen (alene).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Brusetablettene skal oppløses i ½-1 glass vann.

Voksne: 1-2 brusetabletter inntil 4 ganger i døgnet.

Pediatrisk populasjon:

Barn fra 12-18 år:

>40 kg 1 brusetablett inntil 4 ganger i døgnet

Hos barn bør behandlingens varighet begrenses til 3 dager, og dersom smertelindring ikke oppnås bør pasienten/omsorgspersoner rådes til å kontakte lege.

Barn <12 år:

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon, gallegangsspasmer.

Akutt hepatitt.

Alle pediatrike pasienter (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.

På grunn av innholdet av aspartam må brusetablettene ikke brukes av barn med Føllings sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Ved langtidsbruk (>3 mnd) 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 bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Brå seponering ved langtidsbruk, høye doser og feil bruk av analgetika kan føre til hodepine, tretthet, muskelsmerter, nervøsitet og autonome symptomer. Disse seponeringssymptomene avtar innen noen dager. Inntil seponeringssymptomene avtar bør videre bruk unngås og dersom behandling skal fortsettes bør det skje i samråd med lege.

Paracetamol/kodein bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.
- Respirasjonsdepresjon og akutt bronkial astma fordi kodein kan ha en hemmende effekt på respirasjonen.
- Opioidavhengige pasienter.
- Forhøyet intrakranielt trykk eller kranietraume.
- Kombinasjonsterapi med CNS hemmende midler.
- Hypotyreoidisme.
- Hypertrofi i prostata eller uretra striktur.
- Nedsatt adrenokortikal funksjon.
- Akutte magesmerter
- Eldre og svake pasienter.

Paracetamol/kodein bør brukes med ytterste forsiktighet og i reduserte doser for pasienter med:

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Risiko for nyreskader ved langtidsbruk kan ikke utelukkes.
- Nedsatt leverfunksjon eller alkoholisme (se pkt. 4.5).

Ved redusert tilgang på karbohydrat og høyverdig protein er sikkerhetsmarginen for toksiske leverreaksjoner mindre enn ved normal ernæringsstilstand.

Vedvarende bruk eller maksimale doser, spesielt hos pasienter med svekket ernæringsstilstand på grunn av alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring, medfører økt risiko for leverpåvirkning.

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) forårsaket av pyroglutamat-acidose er rapportert hos pasienter med alvorlig sykdom slik som alvorlig nedsatt nyrefunksjon og sepsis, eller hos pasienter med underernæring eller andre årsaker til glutatitmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) som ble behandlet med paracetamol i terapeutisk dose i en lengre periode eller med en kombinasjon av paracetamol og flukloxacillin. Dersom HAGMA forårsaket av pyroglutamat-acidose mistenkes, er

umiddelbar seponering av paracetamol og nøye overvåking anbefalt. Måling av 5-oksoprolin i urin kan være nyttig for å identifisere pyroglutamat-acidose som underliggende årsak til HAGMA hos pasienter med multiple risikofaktorer.

Regelmessig bruk av analgetika, spesielt i kombinasjon med andre analgetiske legemidler kan føre til vedvarende nyreskader med risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati).

For å unngå risiko for overdosering bør det kontrolleres at legemidler som eventuelt inntas samtidig, ikke inneholder paracetamol.

Tilvenningsfare ved bruk av kodein.

CYP 2D6-metabolisme

Kodein metaboliseres via leverenzymet CYP 2D6 til morfin som er den aktive metabolitten. Dersom en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet, vil ikke tilstrekkelig analgetisk effekt oppnås. 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. Disse pasientene omdanner kodein til morfin raskt, 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 for 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

Risiko ved samtidig bruk av beroligende medisiner som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av kodein og beroligende medisiner som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene bør samtidig forskrivning med beroligende legemidler være reservert pasienter som ikke har andre mulige behandlingsalternativer. Dersom det er besluttet å forskrive kodein samtidig med beroligende legemidler, bør den laveste effektive dosen brukes, og behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig. Pasientene bør følges nøye opp for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse er det sterkt anbefalt å informere pasienter og deres omsorgspersoner om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Postoperativ 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. Det var imidlertid holdepunkter for at disse barna enten hadde ultrarask eller rask metabolisme med hensyn til evnen til å omdanne kodein til morfin.

Barn med nedsatt lungefunksjon

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

Hjelpestoffer

Pinex Forte brusetabletter inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 385 mg natrium per brusetablett, noe som tilsvarer omtrent 19 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer omtrent 150 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Dette legemidlet er ansett for å være «natriumrikt». Det bør tas særlig hensyn til pasienter som går på en saltfattig diett. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil dette kunne virke skadelig, særlig ved langvarig bruk.

Pinex Forte brusetabletter inneholder aspartam

Aspartam hydrolyseres i mage-tarmkanalen når det tas oralt. Et av de primære hydrolyseproduktene er fenyylalanin. Fenyylalanin kan være skadelig for pasienter med PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenyylalanin som derfor hopper seg opp.

Pinex Forte brusetabletter inneholder sorbitol

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Pinex Forte brusetabletter inneholder fruktose

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder fruktose (eller sorbitol) og inntak av fruktose (eller sorbitol) gjennom diett skal tas i betraktning.

Pinex Forte brusetabletter inneholder glukose

Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pinex Forte brusetabletter inneholder sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kodein:

Potenserer den sentraldepressive effekten av alkohol, sedativa, hypnotika o.l.

Kodein omdannes i lever blant annet gjennom CYP 2D6-avhengig O-demetylering til morfin. Det er kjent at enkelte legemidler hemmer CYP 2D6. Resultatet av administrering sammen med kodein kan derfor være redusert smertestillende effekt.

Paracetamol:

Ved vedvarende høy dosering kan det mikrosomale enzymesystem i leveren induseres og effekten av bl.a. perorale antikoagulantia endres. Ved intermitterende behandling eller daglige doser opptil 1,5-2 g paracetamol er denne effekten uten praktisk betydning.

Kolestyramin

Mulig mekanisme: Kolestyramin reduserer den gastrointestinale absorpsjon av paracetamol.

Effekt: Virkningen av paracetamol reduseres.

Paracetamol bør tas én eller flere timer før eller eventuelt flere timer etter inntak av kolestyramin/Kolestipol.

Metoklopramid og domperidon

Metoklopramid og domperidon kan øke absorpsjonshastigheten til paracetamol.

Warfarin (og andre kumarin-antikoagulanter)

Mulig mekanisme: Inhibering av metabolismen til warfarin eller effekten av paracetamol på koaguleringsfaktorer.

Effekt: Økt risiko for blødninger.

Beroligende medisiner slik som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider som kodein og beroligende medisiner som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Barbiturater, hypnotika, anestetika og sentralstimulerende muskelrelaksanter

Mulig mekanisme: Additiv CNS-hemming og respirasjonsdepresjon ved samtidig bruk av kodein.

Effekt: CNS-inhibering og respirasjonsdepresjon.

Antiepileptika

Legemidler med en enzyminduserende effekt (f.eks. fenytoin, karbamazepin) reduserer biotilgjengeligheten av paracetamol via glukoronidering. Det er økt risiko for hepatisk toksisitet ved inntak av paracetamolverdose hos pasienter som får behandling med enzyminduserende legemidler.

Probenecid

Ved samtidig behandling med probenecid bør det vurderes å redusere dosen, da probenecid nesten halverer paracetamols clearance ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre.

Alkohol

Mulig mekanisme:

A) Trolig på grunn av induksjon av leverenzymene og økt dannelse av hepatotoksiske paracetamolmetabolitter.

B) Additiv eller synergetisk CNS-inhibering (kodein).

Effekt:

A) Økt risiko for hepatotoksitet (se pkt. 4.4).

B) Risiko for sedasjon (kodein).

Rifampicin

Rifampicin induserer CYP 3A4 i leveren og derav økes metabolismen av kodein. Dette medfører en reduksjon i effekt eller ingen effekt av kodein. Kombinasjonen kan brukes ved å justere dosen.

Flukloksacillin

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin, da samtidig inntak har vært assosiert med metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner. Preparatet skal bare brukes hvis fordelen oppveier en mulig risiko.

Kodein: Det foreligger ikke tilstrekkelig data for kodeinfosfat til å kunne avgjøre risiko ved bruk.

Metabolitter av kodein passerer placenta. Som for andre narkotiske analgetika er det sett neonatal respirasjonsdepresjon ved bruk av kodein ved fødsler. Ved langvarig behandling av moren ved graviditet er det sett neonatal abstinens.

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 skal ikke brukes under amming (se pkt. 4.3).

Ved vanlige terapeutiske doser kan kodein og dets aktive metabolitt finnes i morsmelk i svært lave doser, og det er lite sannsynlig at dette påvirker det diende barnet.

Dersom pasienten har ultrarask metabolisme via CYP 2D6, kan det imidlertid være høyere nivåer av den aktive metabolitten, morfin, i morsmelk. Dette kan i svært sjeldne tilfeller gi symptomer på opioidforgiftning hos barnet, som kan være fatal.

Ved mistanke om morfinoverdose må lege kontaktes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pinex Forte brusetabletter har påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Trombocytopeni, hemolytisk anemi, agranulocytose, leukopeni, blodplateforstyrrelser, stamcelleforstyrrelser, neutropeni Pancytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)	Hypoglykemi Metabolsk acidose med høyt aniongap
Nevrologiske sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Døsighet, hodepine Svimmelhet Tremor
Øyesykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Synsforstyrrelser (ved høye doser)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Apné
Gastrointestinale sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Kvalme, forstoppelse, oppkast Munntørhet Gastralgi

	Blødninger
Sykdommer i nyre og urinveier Svært sjeldne (<1/10 000)	Nyreskader (kan oppstå ved langtidsbehandling, se også pkt. 4.4), steril pyuri (uklar urin), bivirkninger i nyrer
Hud og underhudssykdommer Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1000)	Eksantem, urtikaria, pruritus, erytem
Karsykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Perioder med perspirasjon/svette
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10) Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1000) Svært sjeldne (<1/10 000)	 Tretthet Svakhet, pyreksi, sedasjon Overfølsomhetsreaksjoner (som fører til seponering)
Forstyrrelser i immunsystemet Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1000) Svært sjeldne (<1/10 000)	 Allergiske reaksjoner Anafylaksi, angioødem
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100) Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1000) Svært sjeldne (<1/10 000)	 Galleveisdyskinesi hos spesielt disponerte Leverforgiftning, leverskade som kan føre til leversvikt, økt levertransaminase, hepatisk svikt, hepatisk nekrose, gulsott Akutt pankreatitt
Psykiatriske lidelser Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til < 1/1000) Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)	 Søvnforstyrrelser, depresjon, forvirring, hallusinasjoner Eufori (ved høye doser)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1000)	 Overdose og forgiftning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Metabolsk acidose med høyt aniongap

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose er observert hos pasienter med risikofaktorer og som bruker paracetamol (se pkt. 4.4). Pyroglutamat-acidose kan forekomme som en konsekvens av lave glutatation-nivåer hos disse pasientene.

Det har blitt rapportert om 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Paracetamol:

Symptomer

Symptomer på paracetamolforgiftning innenfor de første 24 timer etter inntak er blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter, men pasienten kan også være uten symptomer.

Doser over 7,5-10 g (>150 mg/kg hos voksne og >200 mg/kg hos barn ≤6 år) innebærer risiko for leverskade, eventuelt også leversvikt og død.

Tegn på leverskade viser seg 12 til 48 timer etter inntak: Smerter i øvre mageregion, økning i ALAT/ASAT, INR og bilirubin (lett forhøyet INR forekommer uten tegn til levernekrose).

Innen 3-4 døgn utvikling av maksimale levertoksisitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt, abnorm glukosemetabolisme og metabolsk acidose kan forekomme. I alvorlige tilfeller kan leverinsuffisiensen føre til encefalopati, koma og død.

Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose kan utvikles selv uten alvorlig leverskade. Det er dessuten sett kardielle arytmier og pankreatitt.

Behandling

Antidotbehandling med N-acetylcystein er effektivt og bør startes øyeblikkelig ved sannsynlig inntak av toksisk dose.

Øyeblikkelig sykehusinnleggelse. Behandlingsstart ved overdosering er nødvendig selv om det ikke er symptomer på forgiftning.

Hvis indisert bør det foretas ventrikkeltømming og gis kull i løpet av de første fire timer.

Intravenøs administrasjon (eller oral dersom det ikke er mulig å gi i.v.) av antidoten N-acetylcystein startes hurtigst mulig.

Etter 10 timer og opp til 48 timer gir N-acetylcystein bare en viss grad av beskyttelse, her skal det gis forlenget behandling.

Leververdier og nyrefunksjon skal følges og symptomatisk behandling bør implementeres.

Man må være oppmerksom på samtidig behandling med andre legemidler som inneholder paracetamol.

Kodein:

Symptomer

Forgiftning gir kramper, dessuten oppkast, døsighet, respirasjonsdepresjon, cyanose og til slutt koma.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjonsanalgetikum; paracetamol og kodein, ATC-kode: N02A A59.

Virkningsmekanisme: *Kodein:* Svak sentral analgetisk effekt. Kodein utøver sin effekt gjennom μ -opioidreseptorer, selv om kodein har lav affinitet til disse reseptorene. Den analgetiske effekten av kodein skyldes biotransformasjon til morfin. Kodein, spesielt i kombinasjon med andre analgetika slik som paracetamol, har vist effekt ved akutt nociseptiv smerte. *Paracetamol:* Sentral og perifer analgetisk effekt, antipyretisk effekt over varmereguleringssenteret i hypothalamus. 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 fullstending. Maks. plasmakonsentrasjon innen 1 time.

Distribusjon:

Proteinbinding: *Kodein:* Ca. 30 %. *Paracetamol:* Ved terapeutisk nivå 0-25 %.

Distribusjonsvolum: *Paracetamol:* Ca. 1 liter/kg.

Plasmakonsentrasjon: *Kodein:* Ca. 0,25 mmol/liter etter en engangsdose på 30 mg. *Paracetamol:* 0,033-0,133 mmol/liter (5-20 μ g/ml).

Halveringstid:

Kodein: 3½ time. *Paracetamol:* 2-3 timer.

Biotransformasjon:

Kodein: Metaboliseres i leveren. Ca. 10 % av dosen omdannes til morfin som antas å stå for den analgetiske effekten. *Paracetamol:* Over 80 % konjugeres til glukuronat og sulfat. Små mengder deacetyleres eller hydroksyleres med cytokrom P-450. Ca. 3 % forblir uomdannet.

Eliminasjon:

Clearance: *Paracetamol:* Ca. 5 ml/min/kg.

Utskillelse: *Kodein:* Utskilles vesentlig renalt som inaktive metabolitter. 2/3 av disse utskilles i løpet av 6 timer. *Paracetamol:* Umetabolisert og metabolitter utskilles renalt.

Varighet av effekt: 4–6 timer.

Kinetikk: Både kodein og paracetamol har log-lineær kinetikk i eliminasjonsfasen.

Pasientfaktorer som påvirker kinetikken: Eldre pasienter kan metabolisere kodein langsommere enn yngre pasienter. Dosejustering kan vurderes.

Spesielle pasientgrupper

Langsom og ultrahurtig metabolisme ved enzymet CYP 2D6

Omkring 7 % av den kaukasiske befolkningen mangler på grunn av sin gensammensetning et fungerende CYP 2D6-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 CYP 2D6-kodede gener og har derfor en merkbart forhøyet CYP 2D6-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 CYP 2D6 kan bestemmes ved genotyping.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Kodein: Mutagen effekt er ikke observert for kodein.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Aspartam (E 951), natriumdioktylsulfosuksinat, grapefruktaroma (inneholder glukose, fruktose, sukrose, sulfitter), natriumbenzoat (E 211), natriumhydrogenkarbonat (E 500), natriumkarbonat (E 500), povidon (E 1201), sitronsyre, sorbitol (E 420).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium strips med 20 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 7522.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

07.05.1990 / 09.11.2008.

10. OPPDATERINGSDATO

15.04.2025