

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PARAMAX Comp tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder paracetamol 500 mg og kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, kapselformede tabletter med delestrek, bredde 7,5 mm, lengde 18 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne: Moderate til sterke smerter.

Barn 12 år eller eldre: I 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

1-2 tabletter inntil 4 ganger i døgnet

Pediatrisk populasjon:

Barn i alderen 12 år til 18 år (> 40 kg)

1 tablett inntil 4 ganger i døgnet, med minst 6 timer mellom hver dose Barn under 12 år:

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

Administrasjonsmåte

Tablettene må svelges med et glass væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor paracetamol, kodein eller overfor noen av hjelpestoffene, listet opp i pkt. 6.1.

- Akutt hepatitt.
- hos 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 å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4)
- hos kvinner som ammer (se pkt. 4.6)
- hos pasienter som har en kjent, ultrarask legemiddelmetabolisme via CYP2D6

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet må utvises ved nedsatt lever og/eller nyrefunksjon. Risiko for nyreskader etter langvarig bruk er ikke klarlagt.

Ved redusert tilgang på karbohydrat og høyverdig protein er sikkerhetsmarginen for toksiske leverreaksjoner mindre enn ved normal ernæringstilstand. Vedvarende bruk eller maksimale doser, spesielt hos pasienter med svekket ernæringstilstand på grunn av alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring, medfører økt risiko for leverpåvirkning.

Risiko for tilvenning ved bruk av kodein.

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) forårsaket av pyroglutamat-acidose er rapportert hos pasienter med alvorlig sykdom slik som sterkt nedsatt nyrefunksjon og sepsis, eller hos pasienter med underernæring eller andre årsaker til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme) som ble behandlet med paracetamol i terapeutisk dose for en lengre periode eller i kombinasjonen paracetamol og flucloxacillin. Dersom HAGMA forårsaket av pyroglutamat-acidose mistenkes, er umiddelbar seponering av paracetamol og nøye overvåkning 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.

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, konstipasjon og 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 ultrarasklegemiddelmetabolisme 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 %

Postoperativt bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at kodein gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, 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

Det anbefales ikke å bruke kodein hos barn med nedsatt lungefunksjon, inkludert ved nevro-muskulære 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

Kodein:

Forsterker den sentraldepressive effekten av alkohol, sedativer, hypnotika og lignende produkter.

Paracetamol:

Ved vedvarende høy dosering induseres det hepatiske mikrosomale enzymsystemet og effekten av bl.a. perorale antikoagulantia endres. Ved intermitterende behandling eller daglige doser på opp til 1,5-2 g paracetamol er denne effekten uten praktisk betydning.

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

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:

Paracetamol: En stor mengde data fra gravide kvinner som har brukt preparatet indikerer ikke skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater.

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

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

Amming:

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 legemiddelmetabolisme via CYP2D6 kan det være høyere innhold av den aktive metabolitten morfin i morsmelken. Dette kan i meget sjeldne tilfeller føre til symptomer på opioidtoksisitet hos barnet, som kan være fatalt

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

PARAMAX Comp påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Vanlige (>1/100 til <1/10):

Generelle lidelser:

Tretthet.

Gastrointestinale sykdommer:

Forstoppelse, kvalme.

Mindre vanlige: (≥1/1000 til <1/100):

Sykdommer i lever og galleveier:

Galleveiskramper hos disponerte pasienter.

Sjeldne: (≥1/10 000 til <1/1000):

Generelle lidelser:

Allergiske reaksjoner

Hud- og underhudssykdommer:

Eksantem.

Sykdommer i lever og galleveier:

Forhøyede leverenzymer.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:
anemi.

Trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk

Det har blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Metabolsk acidose med høyt aniongap

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.

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

Symptomer:

Kodein:

Overdose medfører sentral stimulering, kramper hos barn, dessuten oppkast, døsighet, respirasjonsdepresjon, cyanose og til slutt koma.

Paracetamol:

Akutt, massiv overdosering kan gi fatal leverskade. Den levertoksiske dosen er individuell.

Symptomer kan opptre etter 2 dagers latens eller mer. Det er derfor av største betydning at antidot gis så raskt som mulig for å forhindre leverskade.

Behandling:

Kodein:

Symptomatisk, i kombinasjon med antikonvulsiv behandling og respirasjonsstimulering. Antidot: Naloxon.

Paracetamol: N-acetylcystein gis så snart som mulig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjonsanalgetikum: paracetamol og kodein.

ATC-kode: N02A A59.

Virkningsmekanisme: Kodein: Kodein er et svaktvirkende analgetikum med sentral virkning. Kodein utøver sin effekt gjennom μ -opioidreseptorer (selv om kodein har 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 nociceptive smerter. Paracetamol: Sentral og perifer analgetisk effekt, antipyretisk effekt over varmereguleringscenteret i hypothalamus. Påvirker ikke hemostasen og irriterer ikke gastrointestinalslimhinnen. Paracetamol forbruker glutatation som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive meabolitt. Lavt glutatationkonsentrasjon i eksponerte vev predisponerer for organskade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorbsjon:

Paracetamol og kodein absorberes raskt og nesten fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås innen 1 time.

Distribusjon:

Proteinbinding: Kodein: Ca. 30%. Paracetamol: Ved terapeutisk nivå 0-25%. Distribusjonsvolum: Paracetamol:Ca 1 l/kg.

Plasmakonsentrasjon: Kodein: Ca 0,25 mmol/l etter engangsdose på 30 mg. Paracetamol: 0,033-0,133 mmol/l (5-20 µg /ml).

Halveringstid:

Kodein: 3,5 timer. Paracetamol: 2-3 timer.

Metabolisme:

Kodein: Metaboliseres i leveren. Ca. 10% av dosen omdannes til morfin som antas å stå for den smertestillende effekten. Paracetamol: Over 80% konjugeres til glukuronat og sulfat. Små mengder deacetyleres eller hydroksyleres med cytokrom P450. Ca. 3% forblir uomdannet.

Eliminasjon:

Clearence: Paracetamol: Ca. 5 ml/min/kg

Utskillelse: Kodein: Hovedsakelig renal ekskresjon som inaktive metabolitter. 2/3 av disse utskilles i løpet av 6 timer. Paracetamol: Uforandret legemiddel og metabolittene utskilles renalt.

Varighet av effekten: 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.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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. Mutagen effekt er ikke observert for kodein. Det er ingen sikre holdepunkter for at paracetamol er karsinogent hos menneske. Konvensjonelle studier med paracetamol utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelig. Paracetamol gir akutt nyre- og leverskade ved overdosering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose, povidon, stearinsyre og magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 20, 50 og 100 tabletter i plastboks (boks HD-PE plast, lokk LD-PE plast).

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy
Varastokatu 8,
13500 Hämeenlinna
FINLAND

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

05-3709

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

30.05.2008

10. OPPDATERINGSDATO

09.01.2025