

8. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pinex comp, filmovertrukne tabletter 1000/60 mg**

**0. D.SP.NR.**

 03909

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pinex comp

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1000 mg paracetamol og 60 mg codeinphosphat­hemihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder mindre end 23 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

Pinex comp, filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, 10,7×21,4 mm, bikonvekse tabletter, mærket ’10 6’ på den ene side, med en delekærv og delekærv i siderne.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Til lindring af moderate til svære smerter hos voksne og unge over 16 år.

Codein er indiceret til patienter over 16 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandlingens varighed skal begrænses til 3 dage, og hvis ingen effektiv smertelindring opnås, skal patienterne/omsorgspersonerne anbefales at rådføre sig med en læge.

Dette præparat er forbeholdt til brug hos voksne og unge på 16 år og derover med kropsvægt på over 50 kg.

*Voksne over 18 år:* 1 tablet ikke oftere end hver 4. time, op til maksimalt 4 tabletter i løbet af 24 timer.

*Unge på 16 år og derover med kropsvægt på over 50 kg:*

1 tablet ikke oftere end hver 6. time, op til maksimalt 4 tabletter i løbet af 24 timer.

*Maksimal daglig dosis:*

* Den maksimale daglige dosis af paracetamol må ikke overskride 4000 mg.
* Den maksimale enkeltdosis er 1000 mg (1 tablet).

*Ældre*: Som hos voksne, en nedsat dosis kan dog være nødvendigt. Se advarsler.

*Nedsat nyrefunktion:*

Ved nedsat nyrefunktion bør dosis sættes ned:

|  |  |
| --- | --- |
| Glomulær filtration | Dosis |
| 10 – 50 ml/min | 1 Pinex comp 500 mg/30 mg tablet hver 6. time\* |
| < 10 ml/min | 1 Pinex comp 500 mg/30 mg tablet hver 8. time\* |

\* Pinex comp 500 mg/30 mg tabletter er tilgængelige i ovenstående tilfælde.

*Nedsat leverfunktion:*

Paracetamol bør anvendes med forsigtighed ved nedsat leverfunktion.

*Kronisk alkoholisme:*

Kronisk alkoholindtag kan nedsætte grænseværdien for toksicitet for paracetamol. Hos disse patienter, bør tidsintervallet mellem 2 doser være mindst 8 timer. Døgndosis bør ikke overskride 2 g paracetamol.

*Pædiatrisk population*:

Pinex comp bør ikke anvendes til børn under 16 år på grund af risiko for paracetamol forgiftning. Codein bør heller ikke anvendes hos børn under 16 år, da der er risiko for opioidtoksicitet på grund af den varierende og uforudsigelige metabolisering af codein til morphin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Pinex comp, filmovertrukne tabletter er til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Pædiatriske patienter (i alderen 0-18 år) i forbindelse med tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktivt søvnapnøsyndrom, da risikoen for at udvikle alvorlige og livstruende bivirkninger kan være øget (se pkt. 4.4)
* Kvinder, der ammer (se pkt. 4.6).
* Patienter, som vides at have en betydeligt øget CYP2D6-aktivitet (*ultra rapid metabolisers*).

Tilfælde hvor morphin og opioider er kontraindiceret, f.eks.:

* Akut astma
* Respirationsdepression
* Akut alkoholisme
* Leversvigt
* Kranietraume
* Forøget intrakranielt tryk
* Efter operation i galdevejene
* Ved nuværende behandling med monoaminooxidasehæmmere eller inden for 14 dage.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risiko ved samtidig brug af sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer:

Samtidig brug af Pinex comp og sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse sedative lægemidler reserveres til patienter, for hvem alternative behandlinger ikke er mulige. Hvis det besluttes at ordinere Pinex comp sammen med sedative lægemidler, bør den laveste effektive dosis gives, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienten skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og plejepersonale (hvis relevant) om at være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om tilfælde af metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA) som følge af pyroglutaminacidose hos patienter med svær sygdom såsom svær nyreinsufficiens og sepsis, eller hos patienter med fejlernæring eller andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), som blev behandlet med paracetamol i terapeutiske doser i en længere periode eller en kombination af paracetamol og flucloxacillin. Hvis der er mistanke om HAGMA på grund af pyroglutaminacidose, anbefales øjeblikkelig seponering af paracetamol og tæt monitorering. Målingen af 5-oxoprolin i urinen kan være nyttig til at identificere pyroglutaminacidose som underliggende årsag til HAGMA hos patienter med flere risikofaktorer.

Indtagelse af doser højere end det anbefalede indebærer risiko for meget alvorlig leverskade. Behandling med antidot bør gives hurtigst muligt (se pkt. 4.9).

Tolerans samt fysisk og psykisk afhængighed kan forekomme ved kronisk administration.

Pludselig afbrydelse efter langvarig, ukorrekt brug af analgetika ved høj dosis kan medføre hovedpiner, træthed, muskelsmerter, nervøsitet og autonome symptomer. Disse abstinenssymptomer forsvinder inden for få dage. Indtil da, bør yderligere indtag af analgetika undgås og bør ikke genoptages uden medicinsk rådgivning.

Ved længerevarende brug af analgetika (>3 måneder) med administration hver anden dag eller oftere, kan hovedpinen udvikle sig eller blive værre. Hovedpine der induceres af analgetika overforbrug (MOH- medicinoverforbrugshovedpine) må ikke behandles ved at øge dosis. I disse tilfælde skal brugen af analgetika afbrydes i samråd med en læge.

Paracetamol/codein bør anvendes med forsigtighed hos patienter med:

* hos opioid-afhængige patienter
* hypothyroidisme
* prostatahypertrofi
* binyrebarkinsufficiens
* svær hepatisk hæmolytisk anæmi

Paracetamol/codein bør anvendes med største forsigtighed og i reducerede doser til patienter med:

* svært nedsat nyrefunktion
* nedsat leverfunktion eller ved alkoholisme
* fejlernærede eller dehydrerede patienter

Metabolisering via CYP2D6

Codein metaboliseres via leverenzymet CYP2D6 til morphin, dets aktive metabolit. Hvis en patient helt eller delvist mangler dette enzym, vil der ikke opnås tilstrækkelig analgetisk virkning. Estimater tyder på, at op til 7 % af den kaukasiske population kan have denne mangel. Hvis en patient derimod er en ekstensiv eller ultrahurtig *metabolizer*, er der en øget risiko for at få bivirkninger på grund af opioidtoksicitet, selv ved normalt ordinerede doser. Disse patienter omdanner codein til morphin hurtigt, hvilket medfører højere morphinkoncentration i serum end forventet.

De generelle symptomer på opioidtoksicitet omfatter konfusion, søvnighed, overfladisk vejrtrækning, små pupiller, kvalme, opkastning, obstipation og appetitløshed. I svære tilfælde kan symptomerne omfatte kredsløbs- og respirationsdepression, hvilket kan være livstruende og i meget sjældne tilfælde dødeligt.

Den estimerede forekomst af ultrahurtige *metabolizers* hos forskellige populationer er opsummeret nedenfor:

|  |  |
| --- | --- |
| Population  | Forekomst i %  |
| Afrikanere/etiopere  | 29 %  |
| Amerikansk afrikanere  | 3,4-6,5 %  |
| Asiatere  | 1,2-2 %  |
| Kaukasiere  | 3,6-6,5 %  |
| Grækere  | 6,0 %  |
| Ungarere  | 1,9 %  |
| Nordeuropæere  | 1-2 %  |

Postoperativ anvendelse hos børn

Der har i litteraturen været publiceret rapporter om, at codein givet postoperativt til børn efter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapnø har medført sjældne, men livstruende bivirkninger, herunder død (se også pkt. 4.3). Alle børnene fik codeindoser, der var inden for et passende dosisinterval, men der var evidens for, at disse børn var enten ultrahurtige eller ekstensive *metabolizers* for så vidt angår deres evne til at metabolisere codein til morphin.

Børn med påvirket respirationsfunktion

Det frarådes at anvende codein hos børn, hvor respirationsfunktionen kan være påvirket, herunder ved neuromuskulære lidelser, svære hjerte- eller respirationslidelser, infektioner i de øvre luftveje eller i lungerne, multiple traumer eller omfattende kirurgiske indgreb. Disse faktorer kan forværre symptomerne ved morphintoksicitet.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet, til de patienter hvis tilstand kan forværres af opioider, særligt ældre som kan være mere følsomme til de centrale og gastrointestinale virkninger, dem der samtidig behandles med CNS-depressive lægemidler, dem med prostatahypertrofi og dem med inflammatoriske eller obstruktive lidelser i tarmen. Der bør også udvises forsigtighed, hvis langvarig behandling påtænkes.

Patienter bør rådes til ikke at overskride den anbefalede dosis og ikke samtidigt at tage lægemidler, der indeholder paracetamol.

Fordele/risici ved fortsat behandling bør vurderes jævnligt af den ordinerende læge.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer:

Samtidig brug af opioider med sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-deprimerende effekt. Dosering og behandlingsvarighed bør begrænses (se pkt. 4.4).

Følgende kombinationer med Pinex comp bør undgås: quinidin.

Følgende kombinationer med Pinex comp kan kræve dosisjustering: neuroleptika, antidepressiva, warfarin, enzym-inducerende lægemidler som f.eks. visse antiepileptika (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin), rifampicin og prikbladet perikon (hypericum perforatum), probenecid, metoclopramid, cholestyramin og chloramphenicol.

Samtidig brug af alkohol bør undgås.

Codein

*Farmakokinetiske interaktioner*

Codein er sandsynligvis aktiv ved O-demethylering af codein til morphin via enzymet CYP2D6. Denne bioaktivering hæmmes af visse lægemidler, f.eks. quinidin, terbinafin, visse antidepressiva og neuroleptika osv. Disse lægemidler modvirker derfor codeins virkning. Denne interaktion er dokumenteret i studier hos raske forsøgspersoner og/eller pilotstudier hos patienter.

Der er udført direkte studier med quinidin, som er en meget stærk hæmmer af CYP2D6, og denne kombination bør derfor undgås.

Neuroleptika og antidepressiva har også en hæmmende effekt på CYP2D6, som betyder at disse kombinationer kan kræve en dosisjustering.

Enzym-inducerende lægemidler som f.eks. rifampicin, barbiturater, flere antiepileptika, prikbladet perikon (hypericum perforatum), osv. kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af morphin (se også interaktion med paracetamol nedenfor).

Paracetamol

*Farmakodynamiske interaktioner*

Den antikoagulative virkning af warfarin og andre coumariner kan forstærkes ved regelmæssig brug paracetamol med øget risiko for blødning. Påvirkningen kan allerede forekomme efter 3 dage ved daglige doser på 2000 mg. Lejlighedsvise doser har ingen signifikant effekt på blødningstendens. Øget monitorering af INR-værdier bør finde sted, i den periode hvor kombinationen står på og efter ophør med den.

*Farmakokinetiske interaktioner*Brug af substrater der inducerer leverenzymer, som f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, rifampicin og prikbladet perikon (hypericum perforatum) kan forøge paracetamols levertoksicitet på grund af tiltagende og hurtigere dannelse af toksiske metabolitter. Derfor bør der udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig brug af enzyminducerende substanser.

Probenecid næsten halverer paracetamol clearance ved at hæmme dens konjugering med glucuronsyre. Dette betyder sandsynligvis, at dosis af paracetamol kan halveres, når det gives samtidig med probenecid.
Samtidig indtagelse af lægemidler der fremskynder ventrikeltømning, som f.eks. metoclopramid eller domperidon, øger paracetamols absorption og virkningens begyndelse.

Paracetamols absorption nedsættes af cholestyramin. Cholestyramin bør ikke gives inden for 1 time, hvis der skal opnås maksimal analgetisk effekt.

Paracetamol kan påvirke chloramphenicols farmakokinetik. Derfor anbefales en chloramphenicol-analyse i plasma i tilfælde af kombinationsbehandling med chloramphenicol til injektion.

Der skal udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap på grund af pyroglutaminacidose, særligt hos patienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Codein*

Pinex comp skal anvendes med forsigtighed under graviditet, da codeinmetabolitter passerer placenta.

Der er set respirationsdepression hos nyfødte børn, i forbindelse med brug af codein under fødsel.

Der er set abstinenssymptomer hos spædbørn født af mødre, der regelmæssigt har anvendt paracetamol/codein under graviditeten.

*Paracetamol*

En stor mængde data for gravide kvinder peger hverken på risiko for misdannelser eller toksicitet hos fosteret/den nyfødte. Epidemiologiske studier af den neurologiske udvikling hos børn, der eksponeres for paracetamol i uterus, viser inkonklusive resultater. Paracetamol kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk indiceret, men bør tages i den laveste effektive dosis, så kort tid som muligt og med lavest mulige hyppighed.

Amning

*Codein*

Dette lægemiddel er kontraindiceret ved amning på grund af indholdsstoffet codein (se pkt. 4.3).

Ved normale terapeutiske doser kan codein og dets aktive metabolit være til stede i mælk i meget lave koncentrationer, og det er ikke sandsynligt, at dette påvirker det ammede barn. Hvis patienten er en ultrahurtig CYP2D6-*metabolizer*, kan den aktive metabolit morphin imidlertid være til stede i højere koncentrationer i mælken, og i meget sjældne tilfælde kan dette medføre symptomer på opioidtoksicitet hos barnet, hvilket kan være dødeligt.

*Paracetamol*

Paracetamol udskilles i brystmælk, men ikke i en klinisk signifikant grad.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner hvis de oplever svimmelhed eller sedation.

**4.8 Bivirkninger**

 Codein kan forårsage typiske opioidpåvirkninger inklusive forstoppelse, kvalme, opkastning, svimmelhed, uklarhed, konfusion, døsighed og urinretention. Hyppigheden og alvorligheden afgøres af dosis, behandlingsvarighed og individuel følsomhed. Tolerans og afhængighed kan forekomme, særligt ved længerevarende høj dosis af codein.

* Det er kendt at regelmæssig, længerevarende brug af codein kan føre til afhængighed og tolerans. Der kan forekomme symptomer som rastløshed og irritabilitet, når behandlingen afsluttes.
* Længerevarende brug af smertestillende medicin mod hovedpine kan forværre hovedpinen.

Bivirkningshyppigheden er klassificeret som følger: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1,000 til <1/100); sjælden (≥1/10,000 til <1/1,000); meget sjælden (<1/10,000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

**Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystemSjælden Meget sjælden  | Trombocytopeni, hæmolytisk anæmi, agranulocytose, leukopeni.Pancytopeni.  |
| ImmunsystemetSjælden | Allergiske reaktioner. |
| Metabolisme og ernæring Ikke kendt  | Metabolisk acidose med højt anion-gap.  |
| Psykiske forstyrrelserSjælden  | Søvnforstyrrelser. |
| Nervesystemet Almindelig Ikke almindelig  | Døsighed, hovedpine.Svimmelhed.  |
| ØjneIkke almindelig  | Synsforstyrrelser  |
| Vaskulære sygdommeAlmindelig  | Svedeture. |
| Luftveje, thorax og mediastinumSjælden  | Kortåndethed. |
| Mave-tarmkanalenAlmindelig Ikke almindelig  | Kvalme, forstoppelse, opkastning.Mundtørhed. |
| Lever og galdevejeSjælden Meget sjælden  | Hepato-toksicitet, leverskader som kan føre til leversvigtAkut pancreatitis. |
| Hud og subkutant væv Sjælden  | Udslæt, urticaria, erytem. |
| Nyrer og urinveje Meget sjælden  | Nyreskade (kan forekomme ved langtidsbehandling) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedetAlmindelig  | Træthed.  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Metabolisk acidose med højt anion-gap

Hos patienter med risikofaktorer, der anvender paracetamol, er der observeret tilfælde af metabolisk acidose med højt anion-gap som følge af pyroglutaminacidose (se pkt. 4.4). Pyroglutaminacidose kan forekomme som følge af lave glutathionniveauer hos disse patienter.

I meget sjældne tilfælde er der blevet rapporteret om alvorlige hudreaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Codein

Påvirkningerne ved codein overdosis bliver forstærket ved samtidig indtagelse af alkohol og psykotropiske lægemidler.

*Symptomer*

Hæmning af centralnervesystemet, inklusive respirationsdepression, kan udvikle sig, men det er usandsynlig at det er i svær grad, med mindre der samtidig er indtaget andre beroligende stoffer inklusive alkohol, eller at overdosis er meget stor. Pupillerne kan være små (som knappenåle), kvalme og opkastning er almindeligt. Hypotension og takykardi er muligt, men usandsynligt.

*Behandling*

Behandling bør omfatte generelle symptomatiske og understøttende tiltag herunder frie luftveje og monitorering af vitale tegn, indtil patienten er stabil. Overvej aktivt kul hvis en voksen patient møder op inden for en time efter indtagelse af mere end 350 mg eller mere end 5 mg/kg hos et barn.

Der gives naloxon i tilfælde af respirationsdepression. Naloxon er en kompetitiv antagonist og har en kort halveringstid, så store og gentagne doser kan være nødvendige hos en patient med en alvorlig forgiftning. Der observeres i mindst 4 timer efter indtagelse, eller i 8 timer hvis der er taget en depotformulering.

Paracetamol

Der bør omgående søges lægehjælp i tilfælde af overdosering på grund af risikoen for irreversibel leverskade.

*Symptomer*

Symptomer på paracetamol forgiftning inden for de første 24 timer er bleghed, kvalme, opkastning, anoreksi, og abdominal smerte. Leverskade kan være åbenlyst 12 til 48 timer efter indtagelsen, og dette kan manifestere sig ved øget protrombin tid, som er en pålidelig indikator på forværring i leverfunktion. Abnorm glucosemetabolisme og metabolisk acidose kan optræde. Ved alvorlig forgiftning kan leversvigt lede til encephalopati, blødning, hypoglykæmi, cerebralt ødem, koma og død. Akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, der tydeliggøres af lændesmerter, hæmaturi og proteinuri kan udvikle sig, selv ved fravær af alvorlig leverskade.

Der er set kardielle arytmier og pancreatitis.

Det er sandsynligt, at der forekommer leverskade hos voksne, der har taget 10g paracetamol eller derover. Akut eller kronisk indtagelse af paracetamol over den anbefalede dosis kan føre til leverskade, særligt hvis patienten har risikofaktorer.

Risikofaktorer

a) Er i langtidsbehandling med carbamazepin, phenobarbiton, phenytoin, primidon, rifampicin, prikbladet perikon eller andre lægemidler der inducerer leverenzymer.

Eller

b) Regelmæssigt indtager alkohol ud over de anbefalede mængder.

Eller

c) Sandsynligvis har mangel på glutathion f.eks. ved spiseforstyrrelse, cystisk fibrose, HIV-infektion, udsultning, kakeksi.

Det antages, at overskydende mængder af toksiske metabolitter (der normalt afgiftes tilfredsstillende af glutathion, når der indtages normale paracetamol doser) bindes irreversibelt til væv i leveren.

*Behandling*

Øjeblikkelig behandling er essentielt ved håndtering af paracetamol overdosis. På trods af manglende signifikante tidlige symptomer, bør patienter henvises øjeblikkeligt til hospitalet for omgående behandling. Symptomer kan være begrænset til kvalme eller opkastning, og reflekterer eventuelt ikke overdosens alvorlighed eller risikoen for organskade.

Behandling med aktivt kul bør overvejes, hvis overdosis er indtaget inden for 1 time. Plasmakoncentrationer af paracetamol bør måles 4 timer eller senere efter indtagelse (tidligere koncentrationer er upålidelige).

Eller, enhver patient der har indtaget omkring 7,5 g paracetamol eller derover inden for de forudgående 4 timer bør få foretaget ventrikeltømning. Plasmakoncentrationer af paracetamol bør måles 4 timer eller senere efter indtagelse (tidligere koncentrationer er upålidelige).

Behandling med N-Acetylcystein kan anvendes op til 24 timer efter indtagelse af paracetamol. Dog opnås den maksimale grad af beskyttelse op til 8 timer efter indtagelse.

Om nødvendigt bør der gives intravenøst N-acetylcystein til patienten, i henhold til det fastsatte dosisregimen. Hvis der ikke forekommer opkastning, kan methionin oralt være et egnet alternativ i afsides områder, uden for hospitalet. Generelt understøttende tiltag bør være tilgængelige.

Man bør rådføre sig med den nationale forgiftningsenhed (Giftlinjen) eller en leverafdeling ved behandling af patienter, som møder op med alvorlig dysfunktion af leveren udover 24 timer fra indtagelsen.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider i kombination med non-opioide analgetika, ATC-kode: N02AJ06.

 Paracetamol har både analgesisk og antipyretisk effekt. Det har dog ikke en anti-inflammatorisk effekt. Mekanismen for den analgesiske virkning er ikke fuldstændig bestemt. Den primære virkning af paracetamol er hæmningen af cyclo-oxygenase, et enzym der er vigtigt for prostaglandinsyntesen. Cyclo-oxygenase i centralnervesystemet er mere følsomt overfor paracetamol end perifært cyclo-oxygenase, og dette forklarer, hvorfor paracetamol har en antipyretisk effekt og analgetisk virkning. Paracetamol forårsager sandsynligvis antipyrese ved centralt at virke på varmereguleringscentret i hypothalamus.

Codein er et svagt analgetikum med central virkning. Codein udøver sin virkning gennem μ-opioidreceptorer, selvom codein har lav affinitet til disse receptorer, og dets analgetiske virkning skyldes, at det omdannes til morphin. Det er blevet påvist, at codein, især i kombination med andre analgetika som paracetamol, er virksomt ved akutte nociceptive smerter.

Codeinphosphat bruges ved behandling af hoste og hæmmende virkninger på CNS.

Codein kan forstærke virkningen af andre analgetika.

Codein er meget mindre potent end morphin og utilstrækkeligt ved alvorlig smerte selv ved de højest tolererede doser. Det medfører ikke betydelig respirationsdepression, men har hostestillende virkninger. Codein adskiller sig fra morphin på den måde, at ved normal medicinsk brug er alvorlig afhængighed normalt ikke forbundet med codein, og store doser medfører ophidselse snarere end depression. Codein har en lav affinitet over for opioid-receptorer. Den analgetiske effekt af codein kan skyldes biotransformation til morphin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Paracetamol**

Absorption

Paracetamol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration. Maksimale plasma koncentrationer opnås efter 30 minutter til 2 timer.

Fordeling

Paracetamol fordeles hurtigt til alle væv. Koncentrationer er sammenlignelige i blod, spyt og plasma. Paracetamols distributionsvolumen er cirka 1 l/kg kropsvægt. Ved terapeutiske doser er proteinbindingen ubetydelig.

Biotransformation

Paracetamol metaboliseres hos voksne i leveren ved hjælp af to overordnede metaboliseringsveje: glucuronsyre (~60 %) og svovlsyre-konjugater (~35 %). Den sidste rute mættes hurtigt ved højere doser end den terapeutiske dosis. En mindre rute, der katalyseres af cytokrom P450 medfører dannelsen af en intermediær reagens (N-acetyl-p-benzoquinoneimin) som under normale brugsforhold hurtigt detoxificeres af glutathion og elimineres i urinen efter konjugering med cystein (~3 %) og mercaptopurinsyre. Hos nyfødte og børn <12 år er sulfatkonjugering den primære eliminationsvej og glukuronidering er lavere end hos voksne. Total elimination hos børn er sammenlignelig med den hos voksne, på grund af en øget sulfatkonjugeringskapacitet.

Elimination

Paracetamol elimination er fortrinsvis i urinen. 90 % af den indtagne dosis elimineres via nyrerne inden for 24 timer, fortrinsvis som glucuronid- (60 til 80 %) og sulfatkonjugater (20 til 30 %). Mindre end 5 % elimineres i den uændrede form. Eliminationshalveringstiden er cirka 2 timer.

I tilfælde af nedsat nyre- eller leverfunktion, ved overdosis og hos nyfødte er paracetamols eliminationshalveringstid forsinket. Den maksimale virkning svarer til plasmakoncentrationer.

I tilfælde af svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 10 ml/min) er eliminationen af paracetamol og dets metabolitter forsinket.
Hos ældre patienter er konjugeringskapaciteten ikke modificeret.

**Codeinphosphat**

Absorption

Codeinphosphat absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration ses efter cirka 2 timer.

Fordeling

Plasmakoncentration efter administration af en enkelt 30 mg codeinphosphatdosis er cirka 0,25 µmol/l.

Biotransformation

Codeinphosphat metaboliseres i leveren. Cirka 10 % af den administrerede dosis omdannes til morphin, som antages at være ansvarlig for virkningen.

Elimination

Eliminationshalveringstid er 3,5 timer. Codeinphosphat elimineres hovedsageligt via nyrerne som inaktive metabolitter. To tredjedele af disse er udskilt på 6 timer. Virkning varer ved i 4 – 6 timer.

Linearitet/non-linearitet

Codeinphosphat har log-lineær kinetik i eliminationsfasen.

Kun under 10 % af populationen er ikke i stand til at omdanne codein til morphin, hvilket derfor er skyld i, at disse personer ikke vil have gavn af tabletternes codein-del.

Ældre patienter vil eventuelt metabolisere codein langsommere end yngre patienter. Dosisjustering kan overvejes.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ikke konventionelle studier, hvor man har anvendt aktuelt anerkendte standarder for evaluering af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Povidon K29/K32

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Talcum

Natriumcroscarmellose

Copovidon (25,2-30,8)

Cellulose, mikrokrystallinsk

*Tabletovertræk:*

Hypromellose (E464)

Macrogol (E1521)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide PVC/Aluminiumblistre

eller børnesikrede hvide PVC/Aluminium/PET/papir-blistre

eller hvide HDPE-beholdere med et hvidt PP børnesikret skruelåg.

*Pakningsstørrelser:*

Blistre: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

Tabletbeholdere: 50 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Teva B.V.

 Swensweg 5

 2031 GA Haarlem

 Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53786

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. august 1981 (MTnr. 10502)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 8. april 2025