

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Parkódín 500 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af parasetamóli og 10 mg af kódeinfosfathemihýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Parkódín filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, 8,5 x 17 mm, tvíkúptar töflur, merktar „5 1“ á annarri hliðinni og með deiliskoru.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gegn miðlungsalvarlegum til alvarlegum verkjum hjá fullorðnum og börnum eldri en 12 ára.

Kódein er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum eldri en 12 ára við bráðum miðlungsalvarlegum verkjum sem ekki er talið að hægt sé að stilla með öðrum verkjalyfjum, svo sem parasetamóli eða íbúprófeni (einum sér).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Takmarka skal lengd meðferðar við 3 daga og ef virk verkjastilling næst ekki skal ráðleggja sjúklingum/umönnunaraðilum að leita álits læknis.

Fullorðnir eldri en 18 ára:

Ein eða tvær töflur, ekki oftari en á 4 klst. fresti, að hámarki 8 töflur á hverju 24 klst. tímabili.

Hámarksdagsskammtur:

- Hámarksdagsskammtur af parasetamóli má ekki fara yfir 4.000 mg.
- Stakur hámarksskammtur er 1.000 mg (2 töflur).

Aldraðir: Eins og fyrir fullorðna, en þörf getur verið á minni skammti. Sjá kafla 4.4.

Skert nýrnastarfsemi

Ef nýrnastarfsemi er skert skal minnka skammtinn vegna tiltækra gagna um virka efnið parasetamól:

Gauklasíunarhraði	Skammtur
10 – 50 ml/mín.	Ein Parkódín tafla á 6 klst. fresti
< 10 ml/mín.	Ein Parkódín tafla á 8 klst. fresti

Skert lifrarstarfsemi

Verið getur að minnka þurfi skammta hjá fullorðnum. Sjá kafla 4.4.

Langvarandi áfengissýki

Langvarandi áfengisneysla getur lækkað eitrunarþröskuld parasetamóls. Hjá þessum sjúklingum á tími á milli skammta að vera a.m.k. 8 klst. Hámarksskammtur parasetamóls á sólahring á að vera 2 g á sólahring.

Börn og unglingar

Börn yngri en 12 ára: Ekki skal nota kódein hjá börnum yngri en 12 ára vegna hættu á ópíóíðeitrun vegna breytilegra og ófyrirsjáanlegra umbrota kódeins yfir í morfín (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn 12-15 ára: Ein tafla á 6 klst. fresti, upp í að hámarki 4 töflur á hverju 24 klst. tímabili.

Unglingar 16 ára eða eldri og yfir 50 kg að þyngd:

Ein eða tvær töflur á 6 klst. fresti, upp í að hámarki 8 töflur á hverju 24 klst. tímabili.

Lyfjagjöf

Parkódín filmuhúðaðar töflur eru til inntöku.

Meðferðarmarkmið og stöðvun meðferðar

Áður en meðferð með Parkódín er hafin skal ákveða meðferðaráætlun í samráði við sjúklinginn, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið, og áætlun um lok meðferðar, í samræmi við verkjastjórnunarleiðbeiningar. Meðan á meðferð stendur skal vera reglulegt samband milli lækis og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, og til að meta hvenær hætta eigi meðferð og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarfnast ekki frekari meðferðar með kódeini kann að vera ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni. Ef ekki er hægt að ná fullnægjandi stjórn á verkjum skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi, þolmyndun og framvindu undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Lengd meðferðar

Meðferðartími ætti að vera eins stuttur og mögulegt er og ef engin virk verkjastilling næst skal ráðleggja sjúklingum/umönnunaraðilum að leita áhlits lækis.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Aðstæður þar sem frábendingar eru gegn notkun morfíns og ópíóíða t.d.:
- Hjá öllum börnum (0-18 ára) sem fara í háls- og/eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefsheilkennis, vegna aukinnar hættu á alvarlegum og lífshættulegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).
- Hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).
- Hjá sjúklingum sem vitað er að hafa mjög hröð CYP2D6 umbrot.
- Bráður astmi
- Öndunarbæling
- Bráð áfengissýki
- Lifrabílu
- Höfuðáverkar
- Aukinn þrýstingur innan höfuðkúpu
- Í kjölfar aðgerðar á gallrás
- Meðferð með MAO-hemli, samhliða eða innan 14 daga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhætta við samhliða notkun róandi lyfja á borð við bensódíasepínlyf eða skyld lyf:

Samhliða notkun Parkódín filmuhúðaðra taflna og róandi lyfja s.s. bensódíasepínlyfja eða skyldra lyfja getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dauðadás og dauða. Vegna þessara áhættuþátta skal aðeins ávísa þessum róandi lyfjum samhliða fyrir sjúklinga þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Ef ákveðið er að ávísa Parkódín filmuhúðuðum töflum samhliða róandi lyfjum skal nota lægsta virka skammt og skal meðferðarlengd vera eins stutt og hægt er.

Fylgjast skal náið með teiknum og einkennum öndunarbælingar og slævingar hjá þessum sjúklingum. Eindregið er mælt með að upplýsa sjúklinga og ummönnunaraðila um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Óþíóíð geta valdið svefntengdum öndunarröskunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun óþíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni með skammtaháðum hætti. Íhuga skal að minnka heildarskammt óþíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Lifur og gall

Kódeín getur valdið truflunum og krampa í hringvöðva gallrásar og þannig aukið hættuna á einkennum gallrásar og brisbólgu. Því þarf að gæta varúðar við gjöf kódeíns/parasetamóls hjá sjúklingum með brisbólgu og sjúkdóma í gallrás.

Hætta á alvarlegum lifrarskemmdum fylgir gjöf stærri skammta en ráðlagðir eru. Hefja skal meðferð með móteitri eins fljótt og unnt er (sjá kafla 4.9).

Þol og óþíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)

Þol, líkamleg og andleg ávanabinding og óþíóíðafíkn geta myndast við endurtekna gjöf óþíóíða eins og Parkódín. Endurtekin notkun Parkódín getur leitt til óþíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með óþíóíðum getur aukið hættuna á að óþíóíðafíkn þróist. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun á Parkódín getur leitt til ofskömmtnar og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér óþíóíðafíkn er aukin hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar á meðal áfengissýki), sjúklingum sem nota tóbak eða hjá sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með Parkódín er hafin og meðan á meðferð stendur, skal ná samkomulagi við sjúklinginn um meðferðarmarkmið og áætlun um lok meðferðar (sjá kafla 4.2). Fyrir og meðan á meðferð stendur skal einnig upplýsa sjúklinginn um áhættu og einkenni óþíóíðafíknar. Ef þessi einkenni koma fram skulu sjúklingar hafa samband við lækinn.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til einkenna teikna um ásækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliðanotkun óþíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni óþíóíðafíknar.

Við langvarandi (>3 mánuði) notkun verkjalyfja, sem gefin eru annan hvern dag eða oftar, getur komið fram höfuðverkur eða hann versnað. Höfuðverk sem stafar af ofnotkun verkjalyfja á ekki að meðhöndla með skammtaaukningu. Í slíkum tilfellum á að hætta notkun verkjalyfja í samráði við lækinn.

Ef langvarandi notkun verkjalyfja í stórum skömmtum eða misnotkun er hætt skyndilega geta höfuðverkur, þreyta, vöðvaverkir, taugáostyrkur og einkenni frá ósjálfráða taugakerfinu komið fram. Þessi fráhrarfseinkenni hverfa á nokkrum dögum. Forðast skal frekari notkun verkjalyfja þar til fráhrarfseinkennin eru horfin og ekki hefja notkun að nýju án samráðs við lækni.

Eins og með aðra óþíóíða, skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi vegna óþíóíða ef verkjastilling með auknum skammti af kódeíni er ófullnægjandi. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta eða endurskoða meðferðina.

Tilkynnt hefur verið um efnaskiptasýringu með miklu anjónabili (high anion gap metabolic adicosis (HAGMA) vegna pýróglútamát-blóðsýringar hjá sjúklingum með alvarlega sjúkdóma, svo sem verulega skerta nýrnastarfsemi og sýklasótt eða sjúklingum með vannæringu eða aðrar orsakir glutatíonskorts (t.d. langvinn drykkjusýki) sem voru meðhöndlaðir með ráðlögðum skammti af parasetamóli í langan tíma eða með samsetningu af parasetamóli og flúkloxacillíni. Ef grunur er um efnaskiptasýringu með miklu anjónabili vegna pýróglútamát-blóðsýringar skal strax hætta notkun parasetamóls og mælt er með nánun eftirliti. Mæling á 5-oxoprólíni í þvagi getur verið hjálpleg til að greina pýróglútamát-blóðsýringu sem undirliggjandi orsök fyrir efnaskiptasýringu með miklu anjónabili hjá sjúklingum með marga áhættuþætti.

Gæta skal varúðar við notkun parasetamóls/kódeins hjá sjúklingum með:

- ópíóíðávana
- skjaldvakabrest
- blöðruhálskirtilsstækkun
- vanvirkni í nýrnahettuberki
- alvarlegt lifrartengt blóðlýsublóðleysi (hepatic haemolytic anaemia)

Gæta skal ýtrustu varúðar við notkun parasetamóls/kódeins hjá sjúklingum:

- með alvarlega skerta nýrnastarfsemi
- með skerta lifrartarfsemi eða áfengissýki
- sem eru vannærðir eða þjást af vökvaskorti

CYP2D6-umbrot

Kódein er umbrotið af lifrarensíminu CYP2D6 í virka umbrotsefnið morfín. Ef sjúkling skortir eða vantar alveg þetta ensím næst ekki viðunandi verkjastilling. Áætlað er að þessi skortur sé til staðar hjá allt að 7% hvíta kynstofsins.

Ef þessi umbrot eru umfangsmikil eða mjög hröð hjá sjúklingnum er augin hætta á að ópíóíðeitrun komi fram sem aukaverkun, jafnvel við venjulega skammta. Þessir sjúklingar umbreyta kódeini hratt í morfín og þéttni morfíns í sermi hækkar upp fyrir tilætluð mörk.

Almenn einkenni ópíóíðeitrunar eru m.a. rugl, svefnhöfði, grunn öndun, lítill sjáöldur, ógleði, uppköst, hægðatregða og lystarleysi. Í alvarlegum tilvikum getur komið fram bæling á blóðrás og öndun, sem getur verið lífshættuleg og örsjaldan banvæn.

Áætlað algengi mjög hraðra umbrota hjá mismunandi kynstofnum er tekið saman hér fyrir neðan:

Kynstofn	Algengi %
Afríkubúar/Epíópar	29%
Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	3,4% til 6,5%
Asíubúar	1,2% til 2%
Hvíti kynstofninn	3,6% til 6,5%
Grikkir	6,0%
Ungverjar	1,9%
Norður-Evrópubúar	1%-2%

Notkun hjá börnum eftir skurðaðgerðir

Í birtum fræðiritum hefur verið greint frá því að kódein sem gefið hafði verið börnum eftir háls- og/eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefns, hafi valdið mjög sjaldgæfum en lífshættulegum aukaverkunum, þ.m.t. dauðsföllum (sjá einnig kafla 4.3). Öll börnin fengu skammta af kódeini sem voru vel innan viðeigandi marka; hins vegar voru vísbendingar um að þessi börn væru annað hvort með mjög hröð eða umfangsmikil umbrot kódeins í morfín.

Börn með skerta öndunarstarfsemi

Notkun kódeins er ekki ráðlögð hjá börnum sem hætt er við skerðingu á öndunarstarfsemi, m.a. vegna tauga- og vöðvasjúkdóma, alvarlegra hjarta- eða öndunarfærasjúkdóma, sýkinga í efri hluta öndunarfæra eða lungum, fjölværka eða umfangsmikilla skurðaðgerða. Þessi þættir geta aukið einkenni morfineitrunar.

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá öllum sjúklingum með sjúkdóm sem getur versnað af völdum óþíóíða, einkum hjá öldruðum, sem geta verið næmari gagnvart áhrifum þeirra á miðtaugakerfi og meltingarfæri, þeim sem nota lyf sem bæla miðtaugakerfið samhliða, þeim sem eru með blöðruhálskirtilsstækkun og þeim sem eru með bólgu- eða teppusjúkdóma í þörmum. Einnig skal gæta varúðar ef búist er við langvinnri meðferð.

Ráðlagt er að gæta varúðar við gjöf parasetamóls hjá sjúklingum með mikið skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Aukin hættu er á ofskömmtnun hjá þeim sem eru með lifrarsjúkdóm af völdum áfengis.

Ráðleggja skal sjúklingum að fara ekki yfir ráðlagða skammta og að taka ekki samhliða önnur lyf sem innihalda parasetamol.

Læknirinn skal reglulega meta ávinning-áhættu er tengist áframhaldandi notkun.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Róandi lyf á borð við bensódíasepínlyf eða skyld lyf:

Samhliða notkun óþíóíða og róandi lyfja, t.d. bensódíasepínlyfja eða skyldra lyfja, eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dauðadái og dauða vegna samverkandi bælingar á miðtaugakerfið. Þegar þessi lyf eru notuð samhliða skal takmarka skammta og tímalengd notkunar (sjá kafla 4.4).

Samhliðanotkun með gabapentínóíðum (gabapentíni og pregabalíni) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, mikilli slævingu, dái eða dauða (sjá kafla 4.4).

Eftirtalin lyf skal forðast að nota samhliða Parkódín:

- Kínidín.

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við notkun eftirtalinna lyfja samhliða Parkódín:

- sefandi lyf
- þunglyndislyf
- warfarín
- ensímverkjandi lyf svo sem sum flogaveikilyf (fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín)
- rífampicín
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- próbenecíð
- metóklópramíð
- kólestryámín
- klóramfenikól.

Forðast skal samhliðaneyslu áfengis.

Kódeín

Lyfhrifamilliverkanir:

Bælandi áhrif kódeíns geta aukist við samhliða notkun annarra efna sem bæla miðtaugakerfið: kvíðastillandi lyfja, svefnlyfja, fenóthíazína, þunglyndislyfja, geðrofslyfja, andhistamína, annarra óþíóíða, verkjalyfja, róandi lyfja og áfengis. Ef samsett meðferð er nauðsynleg þarf að minnka skammta annars lyfsins eða beggja. Forðast skal neyslu áfengis.

Samhliða notkun andkólínvirkar lyfja og kódeíns getur leitt til gernalömunarstíflu.

Lyfjahvarfamilliverkanir:

Kódeín er sennilega virkt vegna O-metýlsviptingar kódeíns í morfín fyrir tilstilli CYP2D6 ensímsins. Sum ensímhamlandi lyf hindra þessa líffræðilegu örvun, t.d. kínidín, terbinafín, sum þunglyndislyf og

sefandi lyf, o.s.frv. – milliverkun sem hefur verið staðfest í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og/eða forkönnunum hjá sjúklingum. Þessi lyf draga því úr áhrifum kódeins og skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við þessar samsetningar. Ensímvirkjandi lyf svo sem rífampicín, barbitúröt, nokkur flogaveikilyf, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), o.s.frv. geta lækkað þéttni morfíns í plasma (sjá einnig milliverkanir við parasetamól hér á eftir).

Parasetamól

Lyfhrifamilliverkanir:

Segavarnandi áhrif warfaríns og annarra kúmarínlyfja geta aukist við reglulega notkun parasetamóls og aukið hættu á blæðingum. Þessi áhrif geta komið fram við 2.000 mg dagsskammta eftir aðeins 3 daga. Skammtar stöku sinnum hafa engin veruleg áhrif á blæðingatilhneigingu. Auka á eftirlit með INR-gildum meðan á samhliðanotkun stendur og eftir að henni er hætt.

Lyfjahvarfamilliverkanir:

Notkun lyfja sem virkja lifrarensím, svo sem karbamasepíns, fenýtóíns, fenóbarbitals, rífampicíns og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*) getur aukið eiturverkanir parasetamóls á lifur vegna aukinnar og hraðari myndunar eitraðra umbrotsefna. Því skal gæta varúðar ef um notkun samhliða ensímvirkjandi lyfjum er að ræða.

Próbenecíð minnkar úthreinsun parasetamóls næstum um helming með því að hindra tengingu þess við glúkúrónsýru. Þetta þýðir sennilega að minnka má skammta af parasetamóli um helming við notkun samtímis próbenecíði.

Samhliðanotkun lyfja sem hraða magatæmingu, svo sem metóklópramíðs eða domperidóns, eykur hraða frásogs og flýtir verkun parasetamóls.

Kólestýramín minnkar frásog parasetamóls. Ekki skal gefa kólestýramín innan klukkustundar ef hámarksverkjastillandi verkun á að nást.

Parasetamól getur haft áhrif á lyfjahvörf klóramfenikóls. Því er mælt með mælingu á klóramfenikóli í plasma við samhliðameðferð með klóramfenikóli til inndælingar.

Gæta skal varúðar þegar parasetamól er notað samhliða flucloxacillíni, vegna þess að samhliðanotkun hefur verið tengd aukinni hættu á blóðsýringu með miklum anjónamun vegna pýróglútamát-blóðsýringar, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti (sjá kafla 4.4)

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Gæta skal varúðar við notkun Parkódín á meðgöngu þar sem umbrotsefni kódeins fara yfir fylgjuna. Greint hefur verið frá öndunarbælingu hjá nýburum í tengslum við notkun kódeins í fæðingu.

Mikið magn af gögnum um þungaðar konur gefa hvorki til kynna hættu á vansköpun né eituráhrif á fóstur/nýbura. Faraldsfræðilegar rannsóknir á taugaproska hjá börnum sem útsett hafa verið fyrir parasetamóli á meðgöngu sýna ófullnægjandi niðurstöður. Parasetamól má nota á meðgöngu ef talin er klínísk þörf á því, hins vegar skal nota minnsta virka skammt í eins stuttan tíma og eins sjaldan og hægt er.

Greint hefur verið frá fráhrarfseinkennum hjá börnum mæðra sem hafa notað parasetamól/kódein reglulega á meðgögunni.

Brjóstgjöf

Parkódín má ekki nota samhliða brjóstgjöf vegna kódeininnihaldsins (sjá kafla 4.3).

Parasetamól er skilið út í brjóstamjólk en ekki í magni sem hefur klíníska þýðingu.

Kódein má ekki nota samhliða brjóstgjöf (sjá kafla 4.3).

Í venjulegum ráðlögðum skömmtum geta kódein og umbrotsefni þess verið til staðar í brjóstamjólki í mjög litlum skömmtum og ólíklegt er að það hafi aukaverkanir á brjóstmylkinginn. Ef sjúklingurinn er hins vegar með mjög öflug CYP2D6 umbrot, getur virka umbrotsefnið morfin verið til staðar í hærri þéttni í brjóstamjólki og örsjaldan valdið einkennum ópíóíðeitrunar hjá ungbarninu sem getur verið lífshættuleg.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru um áhrif Parkódín á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingum skal ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum ef þeir finna fyrir sundli eða slævandi áhrifum.

4.8 Aukaverkanir

Kódein getur valdið dæmigerðum ópíóíðáhrifum m.a. hægðatregðu, ógleði, uppköstum, sundli, aðsvifi, rugli, svefnhöfga og þvagteppu. Tíðni og alvarleiki ráðast af skömmtum, lengd meðferðar og einstaklingsbundnu næmi. Þol og ávanabinding geta komið fram, einkum við langvarandi notkun stórra skammta af kódeini.

Vitað er að regluleg notkun kódeins í langan tíma veldur ávanabindingu og þoli. Eirðarleysi og þirringur geta komið fram þegar meðferð er síðan stöðvuð.

Notkun verkjalyfja í langan tíma gegn höfuðverkjum getur aukið þá.

Aukaverkanir parasetamóls eru sjaldgæfar.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkanir

Blóð og eitlar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Blóðflagnafæð, blóðlýsublóðleysi, kyrningahrap, hvítkornafæð. Blóðfrumnafæð.
Efnaskipti og næring Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Efnaskiptasýring með miklu anjónabili.
Ónæmiskerfi Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð.
Geðræn vandamál Mjög sjaldgæfar	Svefntruflanir.
Taugakerfi Algengar Sjaldgæfar	Svefnhöfgi, höfuðverkur. Sundl.
Augu Sjaldgæfar	Sjóntruflanir.

Æðar Algengar	Svitaköst.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög sjaldgæfar	Mæði.
Meltingarfæri Algengar	Ógleði, hægðatregða, uppköst.
Sjaldgæfar	Munnþurrkur.
Lifur og gall Mjög sjaldgæfar	Lifrareitrun, lifrarskemmdir sem geta leitt til lifrabilunar.
Koma örsjaldan fyrir	Bráð brisbólga.
Tíðni ekki þekkt	Starfstruflun í hringvöðva gallrásar.
Húð og undirhúð Mjög sjaldgæfar	Útbrot, ofsakláði, roðapöt.
Nýru og þvaggfæri Koma örsjaldan fyrir	Nýrnaskemmdir (geta komið fram við langtíma meðferð.)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar	Þreyta.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Efnaskiptasýring með miklu anjónabili

Efnaskiptasýring með miklu anjónabili (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) vegna pýróglútamat-blóðsýringar hefur komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti sem nota parasetamól (sjá kafla 4.4). Pýróglútamat-blóðsýring getur verið afleiðing lágra gilda glútatíons hjá þessum sjúklingum.

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum.

Lyfjafíkn

Endurtekin notkun Parkódín getur leitt til lyfjafíknar, jafnvel við meðferðarskammta. Hættan á lyfjafíkn getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd óþíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Kódein

Áhrif kódeinofskömmtunar geta aukist við samhliðaneyslu áfengis og inntöku geðvirkra lyfja.

Einkenni

Bæling miðtaugakerfis, þ.m.t. öndunarbæling, getur komið fram en ólíklegt er að hún verði alvarleg nema önnur slævandi lyf hafi einnig verið tekin inn, þ.m.t. áfengi, eða ef um verulega ofskömmtnun er að ræða. Sjáöldur geta orðið mjög lítil; ógleði og uppköst eru algeng. Lágþrýstingur og hraðtaktur eru hugsanleg, en ekki líkleg.

Meðferð

Veita skal almenna, einkennabundna stuðningsmeðferð m.a. að halda opnum öndunarvegi og hafa eftirlit með lífsmörkum þar til þau eru orðin stöðug. Íhuga skal notkun lyfjakola ef fullorðinn einstaklingur kemur innan við klukkustund eftir inntöku meira en 350 mg eða barn meira en 5 mg/kg.

Gefa skal naloxon ef um er að ræða dá eða öndunarbælingu. Naloxon er samkeppnishemill og hefur stuttan helmingunartíma þannig að nauðsynlegt getur verið að gefa stóra endurtekna skammta hjá sjúklingi með alvarlega eitrun. Hafa skal eftirlit í a.m.k. 4 klst. eftir inntöku, eða 8 klst. ef forðalyf hefur verið tekið inn.

Parasetamól

Leita skal bráðrar læknisaðstoðar ef um ofskömmtnun er að ræða vegna hættu á óafturkræfum lifrarskemmdum.

Einkenni

Einkenni parasetamólofskömmtnunar á fyrsta sólarhringnum eru fölvi, ógleði, uppköst, lystarleysi og kviðverkur. Lifrarskemmdir geta komið fram 12 til 48 klst. eftir inntöku sem vaxandi prótrombíními, sem er áreiðanleg vísbending um versnandi lifrarstarfsemi.

Óeðlileg glúkósaefnaskipti og efnaskiptablóðsýring geta komið fram. Við alvarlega eitrun getur lifrabíln þróast yfir í heilakvilla, blæðingar, of lágan blóðsykur, heilabjúg, dá og dauðsfall.

Bráð nýrnabíln með bráðu pípludrepi, með greinilegum einkennum svo sem verk í nára, blóði í þvagi og próteini í þvagi getur komið fram jafnvel þó ekki sé um að ræða alvarlegar lifrarskemmdir.

Greint hefur verið frá hjartsláttartruflunum og brisbólgu.

Líklegt er að lifrarskemmdir komi fram hjá fullorðnum sem hafa tekið 10 g af parasetamóli eða meira.

Bráð eða langvarandi inntaka parasetamóls í skömmtnum yfir ráðlögðum skömmtnum geta valdið lifrarskemmdum, einkum hjá sjúklingum með eftirtalda áhættuþætti.

Ef sjúklingurinn:

a) Er í langtímameðferð með karbamazepíni, fenóbarbitóni, fenýtóíni, prímídoni, rífampicíni, jóhannesarjurt eða öðrum lyfjum sem virkja lifrarsím.

eða

b) Neytir reglulega áfengis í meiri mæli en ráðlagt er.

eða

c) Er líklega með glútátionskort, t.d. átraskanir, slímseigjuvanþrif, HIV sýking, hungur, kröm.

Talið er að umframmagn af eitruðum umbrotsefnum (sem glútátion afeittrar venjulega á fullnægjandi hátt við inntöku venjulegra skammta af parasetamóli) tengist lifrarvef á óafturkræfan hátt.

Meðferð

Nauðsynlegt er að hefja meðferð við parasetamólofskömmtnun án tafar. Þrátt fyrir að greinileg einkenni komi ekki fram snemma, er mikilvægt að vísa sjúklingum strax á sjúkrahús til meðferðar. Einkenni geta takmarkast við ógleði eða uppköst og endurspegla ekki alvarleika ofskömmtnunarinnar eða hættuna á líffæraskemmdum.

Íhuga skal meðferð með lyfjakolum ef innan við 1 klst. er frá inntöku á of stórum skammti. Mæla skal þéttni parasetamóls í plasma 4 klst. eftir inntöku eða síðar (fyrri þéttni er óáreiðanleg).

Eða framkvæma magaskolun hjá öllum sjúklingum sem tekið hafa inn 7,5 g af parasetamóli eða meira á síðastliðnum 4 klst. Mæla skal þéttni parasetamóls í plasma 4 klst. eftir inntöku eða síðar (fyrri þéttni er óáreiðanleg).

Nota má meðferð með N-acetylcysteini í allt að 24 klst. eftir inntöku parasetamóls. Hámarksverndandi áhrifin fást hins vegar allt að 8 klst. eftir inntöku. Virkni móteitursins minnkar hratt eftir þann tíma.

Gefa skal sjúklingi N-acetylcystein í bláæð ef þörf krefur, samkvæmt hefðbundinni skammtaáætlun. Ef uppköst eru ekki vandamál getur metið til inntöku verið viðeigandi valkostur á afskekktum stöðum, utan sjúkrahúss. Almennar stuðningsaðgerðir verða að vera aðgengilegar.

Meðferð sjúklinga sem koma með alvarlegar starfstruflanir í lifur meira en 24 klst. eftir inntöku skal ræða við eitrunarmiðstöð eða lifrarteymi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: kódein og parasetamól, ATC-flokkur: N02AJ06

Parasetamól hefur bæði verkjastillandi og hitalækkandi áhrif. Það hefur hins vegar ekki bólgueyðandi áhrif. Verkunarháttur verkjastillingarinnar hefur ekki verið skýrður að fullu. Aðalverkun parasetamóls er hindrun cýkló-oxýgenasa, ensíms sem er mikilvægt við nýmyndun prostaglandína. Cýkló-oxýgenasi í miðtaugakerfinu er næmari fyrir parasetamóli en útlægur cýkló-oxýgenasi og það skýrir hvers vegna parasetamól hefur hitastillandi og verkjastillandi verkun. Parasetamól lækkar sennilega hita með miðlægri verkun á hitastjórnstöð undirstúkunnar.

Kódein er vægt verkjalyf með miðlæga verkun. Kódein verkar fyrir tilstilli μ ópíóíðviðtaka, þó kódein hafi litla sækni í þessa viðtaka og verkjastillandi áhrif þess séu vegna umbreytingar þess í morfín. Það getur aukið áhrif annarra verkjalyfja. Kódein hefur reynst virkt gegn vefjaskaðaverkjum (nociceptive pain), einkum í samsettri meðferð með öðrum verkjalyfjum svo sem parasetamóli.

Kódeinfosfat hefur hóstastillandi áhrif.

Stórir skammtar geta valdið æsingi frekar en deyfð.

5.2 Lyfjahvörf

Parasetamól

Frásog

Parasetamól frásogast hratt og nánast að fullu eftir inntöku. Hámarksþéttni í plasma er náð eftir 30 mínútur til 2 klst.

Dreifing

Parasetamól dreifist hratt um alla vefi. Þéttni er sambærileg í blóði, munnvatni og plasma.

Dreifingarrúmmál parasetamóls er u.þ.b. 1 l/kg líkamsþyngdar. Próteinbinding er óveruleg við ráðlagða skammta.

Umbrot

Parasetamól er umbrotið í lifur hjá fullorðnum í tveimur meginumbrotaferlum: samtengingu við glúkúrónsýru (~60%) og brennisteinssýru (~35%). Síðarnefnda leiðin metst hratt við skammta sem eru stærri en ráðlagðir skammtar. Léttvæg leið, hvött af cýtókrómi P450, veldur myndun milliefnis (N-acetyl-p-benzókinónímíns) sem glútatíon afeittrar hratt við eðlilega notkun og hverfur brott í þvagi, eftir samtengingu við cystein (~3%) og merkaptópúrínsýru. Hjá nýburum og börnum <12 ára er samtenging við sulfat aðalumbrotaleiðin og tenging við glúkúróníð minni en hjá fullorðnum. Heildarbrothvarf er sambærilegt hjá börnum og fullorðnum, vegna aukinnar hæfni til samtengingar við sulfat.

Brotthvarf

Brotthvarf parasetamóls er aðallega með þvagi. 90% af teknum skammti hverfur brott um nýru innan 24 klst., aðallega samtengt við glúkúróníð (60 til 80%) og sulfat (20 til 30%). Innan við 5% hverfa brott í óbreyttu formi. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 2 klst. Ef um er að ræða skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, ofskömmun og hjá nýburum lengist helmingunartími brotthvarfs. Hámarksáhrif jafngilda þéttni í plasma.

Ef um alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða (kreatínínúthreinsun innan við 10 ml/mín.) seinkar brotthvarfi parasetamóls og umbrotsefna þess.

Hæfni til samtenginga breytist ekki hjá öldruðum sjúklingum.

Kódeinfosfat

Frásog

Kódein frásogast hratt og vel eftir inntöku, forumbrot er u.þ.b. 50% í meltingarvegi og lifur. T_{max} er um 1 klst. eftir inntöku, heildaraðgengi er um 50-60%. Hámarksþéttni (C_{max}) eftir inntöku kófeinsúlfats 15 mg var 39 ng/ml, 30 mg var 81 ng/ml og 60 mg var 167 ng/ml.

Dreifing

Kódein og morfin virðast bindast að verulegu leiti við prótein í sermi hjá mönnum, sem gefur vísbendingar um lyfjafræðilega virkni lyfsins. Binding er almennt mest við albúmín, sem er einkennandi fyrir margar sameindir. Í plasma eða sermi er um 10-30% af kódeini bundið við prótein. Plasmabéttni eftir gjöf staks 30 mg skammts af kódeinfosfati er u.þ.b. 0,25 μ mól/l.

Umbrot

Kódein er að mestu leiti umbrotið í lifur í kódein-6-glúkúróníð (u.þ.b. 60-80%) sem skilst út um nýrun. Lyfið undirgengst einnig N-metýlsviptingu í nor-kódein (um 10%) og lítið brot (um 4-10%) er O-metýlsvipt úr kódeini í morfin. Kódein umbrotnar í morfin aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 2D6 ensímsins sem talin er vera líffræðilega örvunin sem er nauðsynleg fyrir verkjastillandi áhrif kódein lyfja.

Brotthvarf

Einungis 4 til 12% af kódeinskammtinum sem gefinn er skilst út óbreyttur með þvagi. Stór hluti (60%) skilst út sem kódein-6-glúkúróníð, morfin er skilið út sem morfin-3-glúkúróníð. Önnur umbrotsefni sem greindust í þvagi voru norkódein og norkódein-glúkúróníð og önnur minniháttar umbrotsefni, normorfin og hýdrókódón, hafa einnig verið greind. Heildar 8 klst. endurheimtun lyfna í þvagi var $74 \pm 24\%$ hjá hvítu fólki og $60 \pm 14\%$ hjá kínversku fólki ($p < 0.001$). Helmingunartími kódeins í plasma er 3-3,5 klst. hjá fullorðnum. Verkunin endist í 4-6 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Hvörf kódeinfosfats í brotthvarfsfasanum eru log-línuleg.

Rétt tæplega 10% einstaklinga geta ekki umbreytt kódeini í morfin, sem er ástæða þess að þessir einstaklingar njóta ekki ávinnings af kódeininnihaldi taflnanna.

Umbrot kódeins geta verið hægari hjá öldruðum sjúklingum en þeim sem yngri eru. Íhuga má skammtaaðlögun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar sem skipta máli liggja fyrir aðrar en þær sem þegar hafa komið fram í öðrum köflum samantektarinnar.

Ekki hafa verið gerðar hefðbundnar rannsóknir þar sem notaðir eru nógildandi viðurkenndir staðlar við mat á eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Póvídón K29/K32

Magnesíumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

Natríumkroskarmellósi

Kópóvídón (25,2-30,8)

Örkristallaður sellulósi

Töfluhúð:

Hýprómellósi 2910 (E464)

Örkristallaður sellulósi

Makrógól 3350 (E1521)

Talkúm (E553b)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Geymslupól eftir að töfluílatið hefur verið opnað: 100 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar PVC/álþynnur

eða hvítar PVC/ál/PE/pappírþynnur með barnaöryggi

eða hvítt HDPE töfluílát með hvítu PP skrufloki með barnaöryggi.

Pakkningastærðir:

Þynnur: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50 og 100 filmuhúðaðar töflur

Töfluílát: 50, 100 og 200 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/023/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. mars 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. maí 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. ágúst 2026.