

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Parkódín forte 500 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af parasetamóli 30 mg af kódeinfosfathemihýdrati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur minna en 23 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Parkódín forte filmuhúðaðar töflur eru hvítar, sporöskjulaga, 8,5 x 17 mm, tvíkúptar töflur, merktar „5 3“ og með deiliskoru á annarri hliðinni.

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 áhlits læknis.

Fullorðnir eldri en 18 ára: Ein eða tvær töflur, ekki oftar 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 varnaðarorð.

Skert nýrnastarfsemi

Ef nýrnastarfsemi er skert skal minnka skammtinn:

Gauklasiunarhraði	Skammtur
10 – 50 ml/mín.	Ein Parkódín forte 500 mg / 30 mg tafla á 6 klst. fresti
< 10 ml/mín.	Ein Parkódín forte 500 mg / 30 mg tafla á 8 klst. fresti

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun parasetamóls ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi.

Langvarandi áfengissýki

Langvarandi áfengisneysla getur lækkað eitrunarþröskuld parasetamóls. Hjá þessum sjúklingum á tími á milli tveggja skammta að vera a.m.k. 8 klst. Ekki skal taka meira en 2 g af parasetamóli á sólarhring.

Börn og unglingar

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

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

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

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).

Lyfjagjöf

Parkódín forte filmuhúðaðar töflur eru til inntöku.

Meðferðarmarkmið og stöðvun meðferðar

Áður en meðferð með Parkódín forte 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 læknis 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 fráhrarfseinkenni. 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 álitis læknis.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Hjá öllum börnum (0-18 ára) sem fara í háls- og/eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefnshéilkennis, 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.

Aðstæður þar sem frábendingar eru gegn notkun morfíns og ópíóíða t.d.:

- Bráður astmi
- Öndunarbæling
- Bráð áfengissýki
- Lifrabilun
- 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 samhliðanotkun róandi lyfja á borð við benzodíazepínlyf eða skyld lyf:

Samhliðanotkun Parkódín forte filmuhúðaðra taflna og róandi lyfja s.s. benzodíazepínlyfja eða skyldra lyfja getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dauðadás og dauða. Vegna þessarar áhættu skal einungis ávísa þessum róandi lyfjum samhliða fyrir sjúklinga þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Ef ákveðið er að ávísa Parkódín forte filmuhúðuðum töflum samhliða róandi lyfjum skal nota lægsta virka skammt og skal meðferðarlengd vera eins stutt og hægt er.

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

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

Lifur og gall

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

Tilkynnt hefur verið um efnaskiptasýringu með miklu anjónabili (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) vegna pýróglútamat-blóðsýringar hjá sjúklingum með alvarlega sjúkdóma, svo sem verulega skerta nýrnastarfsemi og sýklasótt eða sjúklingum með vannæringu eða aðrar orsakir glútatíónskorts (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 pýróglútamat-blóðsýringar skal strax hætta notkun parasetamóls og mælt er með nánu eftirliti. Mæling á 5-oxoprólíni í þvagi getur verið hjálpleg til að greina pýróglútamat-blóðsýringu sem undirliggjandi orsök fyrir efnaskiptasýringu með miklu anjónabili hjá sjúklingum með marga áhættuþætti.

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 ópíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)

Þol, líkamleg og andleg ávanabinding og ópíóíðafíkn geta myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og Parkódín forte. Endurtekin notkun Parkódín forte getur leitt til ópíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á að ópíóíðafíkn þróist. Misnotkun eða vísitandi röng notkun á Parkódín forte getur leitt til ofskömmtnar og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér ópíóíðafíkn 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 forte 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 ópíóíðafíknar. 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 ópíóíða og geðlyfja (eins og benzodíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar.

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, taugaóstyrkur og einkenni frá ósjálfráða taugakerfinu komið fram. Þessi fráhrarfseinkenni hverfa á nokkrum dögum. Fordast skal frekari notkun verkjalyfja þar til fráhrarfseinkennin eru horfin og ekki hefja notkun að nýju án samráðs við lækni.

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

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 hins vegar umfangsmikil eða mjög hröð hjá sjúklingnum er aukin hætt 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, svefnhöfgi, grunn öndun, lítil 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 morfíneitrunar.

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.

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

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 benzodíazepínlyf eða skyld lyf:

Samhliðanotkun óþíóíða og róandi lyfja, t.d. benzodízsepínlyfja 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 forte: kínidín.

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við notkun eftirtalinnna lyfja samhliða Parkódín forte: sefandi lyf, þunglyndislyf, warfarín, ensímvirkjandi lyf svo sem sum flogaveikilyf (fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín), rífampicín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), próbenecíð, metóklópramíð, kólestryramín og klóramfenikól.

Forðast skal samhliðaneyslu áfengis.

Kódeín

Lyfjahvarfamilliverkanir:

Kódeín er sennilega virkt vegna O-metýlsviptingar kódeíns í morfín fyrir tilstilli CYP2D6 ensímsins. Sum lyf hindra þessa líffræðilegu örvun, t.d. kínidín, terbinafín, sum þunglyndislyf og sefandi lyf, o.s.frv. Þessi lyf draga því úr áhrifum kódeíns. Þessi milliverkun hefur verið staðfest í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og/eða forkönnunum hjá sjúklingum.

Beinar rannsóknir hafa verið gerðar með kínidíni, sem er mjög öflugur CYP2D6 hemill og þessa samsetningu skal því forðast.

Sefandi lyf og þunglyndislyf hindra einnig CYP2D6, sem veldur því að skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við notkun þessara lyfja.

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 ensímverkjandi 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 magataëmingu, 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 klóramfeníkóls. Því er mælt með mælingu á klóramfeníkóli í plasma við samhliðameðferð með klóramfeníkóli til inndælingar.

Gæta skal varúðar þegar parasetamól er notað samhliða flúkloxacillíni, vegna þess að samhliðanotkun hefur verið tengd aukinni hættu á efnaskiptasýringu með miklum anjónabili vegna pýróglútamat-blóðsýringar, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Kódein

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

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

Parasetamól

Mikið magn af gögnum um þungaðar konur gefa hvorki til kynna hættu á vansköpun né eitiráhrif á föstur/nýbura. Faraldsfræðilegar rannsóknir á taugaþroska hjá börnum sem útsett hafa verið fyrir paracetamóli á meðgöngu sýna ófullnægjandi niðurstöður. Paracetamol 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.

Brjóstgjöf

Kódein

Lyfið má ekki nota samhliða brjóstgjöf vegna kódeininnihaldsins (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.

Parasetamól

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

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 óþíóíðáhrifum 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 pirringur geta komið fram þegar meðferð er síðan stöðvuð.
- Notkun verkjalyfja í langan tíma gegn höfuðverkjum getur aukið þá.

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 fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir

Blóð og eitlar Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, blóðlýsublóðleysi, kyrningahrap, hvítkornafæð.
Koma örsjaldan fyrir	Blóðfrumnafæð.
Ónæmiskerfi Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð.
Efnaskipti og næring Tíðni ekki þekkt	Efnaskiptasýring með miklu anjónabili.
Geðræn vandamál Mjög sjaldgæfar	Svefntruflanir.
Taugakerfi Algengar	Svefnhöfgi, höfuðverkur.
Sjaldgæfar	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 Tíðni ekki þekkt	Bráð brisbólga. Starfstruflun í hringvöðva gallrásar
Húð og undirhúð Mjög sjaldgæfar	Útbrot, ofsakláði, roðapöt.
Nýru og þvaghæri Koma örsjaldan fyrir	Nýrnaskemmdir (geta komið fram við langtímameðferð.)
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 forte 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 samhlíðaneyslu 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 ofskömmtun 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 ofskömmtun er að ræða vegna hættu á óafturkræfum lifrarskemmdum.

Einkenni

Einkenni parasetamólofskömmtunar 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 lifrabilun þróast yfir í heilakvilla, blæðingar, of lágan blóðsykur, heilabjúg, dá og dauðsfall. Bráð nýrnabilun 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 skömmtum yfir ráðlögðum skömmtum geta valdið lifrarskemmdum, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti.

Áhættuþættir

- 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 glútatíonskort, t.d. átraskanir, slímseigjuvanþrif, HIV sýking, hungur, kröm.

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

Meðferð

Nauðsynlegt er að hefja meðferð við parasetamólofskömmtun 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 endurspeglá ekki alvarleika ofskömmtunarinnar 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.

Gefa skal sjúklingi N-acetylcystein í bláæð ef þörf krefur, samkvæmt hefðbundinni skammtaáætlun. Ef uppköst eru ekki vandamál getur metíónín 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: Verkjalyf, ópíóíðar í blöndu með verkjalyfjum sem ekki eru ópíóíðar.
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 miðlægni 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. Kódein hefur reynst virkt gegn vefjaskaðaverkjum (nociceptive pain), einkum í samsettri meðferð með öðrum verkjalyfjum svo sem parasetamóli.

Kódeinfosfat er notað til meðferðar við hósta og hefur bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Kódein getur aukið áhrif annarra verkjalyfja.

Kódein er mun minna virkt en morfín og er ófullnægjandi gegn alvarlegum verkjum jafnvel í stærstu þolanlegum skömmtum. Það veldur ekki verulegri öndunarbælingu, en hefur hóstastillandi áhrif.

Kódein er ólíkt morfíni að því leyti að við venjulega notkun ráðlagðra skammta fylgja kódeini sjaldan alvarleg ávanabindandi áhrif og stórir skammtar valda æsingi frekar en deyfð. Kódein hefur litla sækni í ópíóíðviðtaka. Verkjastillandi áhrif kódeins geta verið vegna líffræðilegrar umbreytingar í morfín.

5.2 Lyfjahvörf

Parasetamól

Frásog

Parasetamól frásogast hratt og nánast að fullu eftir inntöku. Hámarkspéttni 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 metast hratt við skammta sem eru stærri en ráðlagðir skammtar. Léttvæg leið, hvött af cýtókrómi P450, veldur myndun milliefnis (N-acetyl-p-benzókinónimíns) sem glútation afeitrar 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 súlfat (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

Kódeinfosfat frásogast hratt og nánast að fullu úr meltingarvegi. Hámarksþéttni í plasma kemur fram eftir u.þ.b. 2 klst.

Dreifing

Plasmaþéttni eftir gjöf staks 30 mg skammts af kódeinfosfati er u.þ.b. 0,25 µmól/l.

Umbrot

Kódeinfosfat er umbrotið í lifur. U.þ.b. 10% af gefnum skammti er umbreytt í morfín, sem talið er valda verkuninni.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs er 3,5 klst. Kódeinfosfat er skilið út aðallega um nýru sem óvirk umbrotsefni. Tveir þriðju hlutar þeirra skiljast út á 6 klst. 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 morfín, 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

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 (E464)

Makrógól (E1521)

Talkúm (E553b)

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

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/PET/pappírþynnur með barnaöryggi.
eða hvítt HDPE-töfluílát með hvítu PP-skrúfloki með barnaöryggi.

Pakkningastærðir:

Þynnur: 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 90 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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/15/052/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. september 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. febrúar 2026.