

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Panocod 500 mg/30 mg tabletter
Panocod 500 mg/30 mg, brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tabletter:

Varje tablett innehåller: Paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

Brustabletter:

Varje tablett innehåller: Paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:	Sorbitol (E 420) 50 mg/brustablett (se avsnitt 4.4)
	Natrium 1,5 mg (0,07 mmol)/tablett och 388 mg (16,8 mmol)/brustablett (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter.

Brustabletter.

Tabletter: Vita, avlånga, märkta med 72M. Dimensioner: 17,2×7,3 mm.

Brustabletter: Vita, 20 mm, skårade på ena sidan. Dimensioner: 20×5,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opioidkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:

Tabletter/Brustabletter: 1-2 tabletter eller brustabletter 1-4 gånger per dygn. högst 8 tabletter/brustabletter per dygn.

Brustabletten löses i ½ glas vatten och ger då en klar dryck.

Pediatrisk population

Panocod är inte godkänd till behandling av barn och ungdomar under 18 år.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Panocod påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, bestämmas tillsammans med patienten i enlighet med riktlinjer för behandling av smärta. Under behandlingen ska det förekomma täta kontakter mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med kodein kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningssymtom. Om tillräcklig smärtskontroll inte uppnås ska möjligheten för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Behandlingslängden ska vara så kort som möjligt och om ingen effektiv smärtlindring uppnås ska patienter/vårdare rådfråga läkare.

4.3 Kontraindikationer

- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)
- Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6
- Gallvägsspasm
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår hepatocellulär insufficiens
- Andningsinsufficiens
- Vid förestående förlossning eller vid risk för för tidig födsel

4.4 Varningar och försiktighet

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Panocod. Upprepad användning av Panocod kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Panocod kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Panocod påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en plan för utsättningen bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Patienten ska också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom före och under behandlingen. Om dessa tecken uppträder ska patienten kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar översyn av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Försiktighet vid akut asthma bronchiale.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av läkemedlet till patienter vars tillstånd kan förvärras av opioider, bl.a. äldre, som kan vara känsliga för deras centrala effekter och effekter på magtarmkanalen, personer som står på samtidig behandling med centraldämpande medel, personer med prostatahypertrofi/uretrastriktur, de med inflammatoriska eller obstruktiva tarmsjukdomar och de med sjukdomar som innebär nedsatt andningsfunktion.

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som har central sömnapné.

Lever och gallvägar

Kodein kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka risken för gallvägssymtom och pankreatit. Kodein/paracetamol ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

Samtidig användning av opioider, inklusive kodein och barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel (som andra opioider, lugnande medel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande medel, lugnande antihistaminer) kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av opioider och

barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel reserveras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva opioider samtidigt med barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering (se avsnitt 4.5).

Panocod bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol.

Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada.

Kliniska tecken på leverskada debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Antidot bör ges så tidigt som möjligt. Se även under 4.9 Överdosering.

Levertoxicitet kan inträffa redan vid terapeutiska doser med paracetamol, efter en kortare tids behandling och hos patienter utan samtidigt förekommande störd leverfunktion (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iakttas hos patienter med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra och/eller icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID).

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism) som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Försiktighet bör iakttas vid användning av paracetamol till patienter med måttlig och svår njurinsufficiens, lindrig till måttlig leverinsufficiens (inklusive Gilberts syndrom), svår leverinsufficiens (child-pugh>9), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, alkoholmissbruk, dehydrering och kronisk malnutrition.

Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidosis.

Långvarigt intag av olika slags smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan försämra huvudvärken. Om detta händer eller det finns misstanke om detta bör behandlingen avbrytas.

Risker från samtidig användning av opioider och alkohol:

Samtidig användning av opioider, inklusive kodein, med alkohol kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. Samtidig användning av alkohol bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Opioidinducerad hyperalgesi

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) är ett paradoxalt svar på en opioid då det sker en ökning av smärtperceptionen trots stabil eller ökad opioidexponering. Detta tillstånd skiljer sig från tolerans, där högre opioiddoser krävs för att uppnå samma analgetiska effekt eller behandla recidiverande smärta. OIH kan manifestera sig som ökade smärtnivåer, mer generaliserad smärta (dvs. inte lika fokal) eller smärta från normala (dvs. icke smärtsamma) stimuli (allodyni) utan tecken på sjukdomsprogression. Vid misstänkt OIH kan det vara nödvändigt med en översyn av behandlingen, dosminskning av aktuell opioid eller byte till annan opioid (opioidrotation).

CYP2D6 metabolism

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. Ett fall av letal morfinintoxikation hos ett ammat spädbarn som exponerats för morfin via bröstmjölks har också rapporterats, där modern var ultrasnabb metaboliserare och erhöll terapeutiska doser av kodein (se även 4.6).

En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Förekomst %
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % - 6,5 %
asiater	1,2 % - 2 %
kaukasier	3,6 % - 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % - 2 %

Påverkan på laborativ vård

Intag av paracetamol kan påverka laboratorieanalysen av urinsyra med fosfovolframsyra och analysen av blodglukos med glukosoxidasperoxidase.

Panocod brustabletter används med försiktighet vid hypertoni samt vid hjärt- och njurinsufficiens på grund av att tablettorna innehåller natriumbikarbonat, se 6.1 Förteckning över hjälpämnen.

Panocod brustabletter: Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per brustablett. Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, bör inte använda detta läkemedel.

Panocod brustabletter: Varje brustablett innehåller 388 mg (16,8 mmol) natrium. Maximal dygnsdos (8 brustabletter) motsvarar 155 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Det bör beaktas vid behandling av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Panocod tabletter: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Panocod bör undvikas: kinidin.

Följande kombinationer med Panocod kan kräva dosanpassning: neuroleptika, antidepressiva läkemedel, warfarin och antivitamin-K läkemedel, enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, topiramat), rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoklopramid, kolestyramin och kloramfenikol.

Kodein

Farmakodynamiska interaktioner:

Patienter som tar andra narkotiska analgetika, hostdämpande medel, antihypertensiva läkemedel, antihistaminer, ångstdämpande läkemedel eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) samtidigt med detta kodeininnehållande läkemedel, kan få ökad CNS-depression.

Kodeininducerad andningsdepression kan förstärkas av tricykliska antidepressiva läkemedel (imipramin, amitriptylin).

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (t.ex. tranilcypromin) kan förstärka effekten i centrala nervsystemet och andra biverkningar med oförutsägbar allvarlighetsgrad. Panocod ska inte användas inom två veckor efter behandlingsavslut med MAO-hämmare.

Samtidig användning av kodein med peristaltikhämmande antidiarreatika kan öka risken för allvarlig

förstoppning och CNS-depression.

Morfinagonister/antagonister: Samtidig användning av kodein med en partiell agonist (t.ex. buprenorfin) eller antagonist (t.ex. naltrexon) kan framkalla eller försena kodeins effekter.

Bensodiazepiner och opioider:

Samtidig användning av bensodiazepiner och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död, på grund av additiv CNS-depressiva verkan. Begränsa dosering och behandlingens längd av samtidig användning av bensodiazepiner och opioider (se avsnitt 4.4).

Alkohol och opioider:

Samtidig användning av alkohol och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiva verkan. Samtidig användning av alkohol bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Gabapentinoider:

Samtidig användning av Panocod och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död.

Farmakokinetiska interaktioner:

CYP2D6-hämmare: Kodein är sannolikt verksamt genom att kodeinet O-demetyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering hämmas av vissa läkemedel, t.ex. kinidin, terbinafin, vissa antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, bupropion), neuroleptika, cinakalcet, metadon m.fl. Dessa medel motverkar därför effekten av kodein. Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter. Patienterna bör övervakas tillräckligt för minskad effekt och tecken och symtom på utsättande av läkemedel.

Direkta studier har gjorts med kinidin som är en mycket stark hämmare av CYP2D6 och kombinationen bör därför undvikas.

Neuroleptika och antidepressiva läkemedel har också en hämmande effekt på CYP2D6, vilket medför att kombinationerna kan kräva dosanpassning.

CYP3A4-inducerare/hämmare: Enzyminducerande läkemedel t.ex. rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, johannesört (*Hypericum perforatum*) m.fl. kan ge minskade plasmakoncentrationer av morfin (risk för minskad analgetisk effekt (se också interaktion med paracetamol nedan)). Patienterna bör övervakas tillräckligt för minskad effekt och tecken och symtom på utsättande av läkemedel.

Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Paracetamol

Farmakodynamiska interaktioner:

Paracetamol kan öka blödningsrisken hos patienter som tar *warfarin* och andra *antivitamin-K* läkemedel. Patienter som behandlas med paracetamol och antivitamin-K läkemedel ska följas avseende blodkoagulationen och blödningskomplikationer.

Farmakokinetiska interaktioner:

Risken för paracetamoltoxicitet kan vara förhöjd hos patienter som får andra potentiellt levertoxiska läkemedel eller läkemedel som kan inducera mikrosomala enzym i levern såsom vissa antiepileptika (t.ex. *fenobarbital*, *fenytoin*, *karbamazepin*, *topiramet*), *rifampicin* och *alkohol*.

Enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) har i farmakokinetiska studier visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. *rifampicin* och *johannesört* (*Hypericum perforatum*) misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom torde risken vara större för leverskada vid behandling med maximal rekommenderad dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Detta torde innebära att dosen av paracetamol kan halveras vid samtidig behandling med *probenecid*.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan höjas med *metoklopramid* eller *domperidon*, men substanserna kan ges i kombination. Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*. Kolestyramin bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt skall uppnås. Vid samtidigt intag kan kelatbildande harts minska absorptionen av paracetamol i tarmen och potentiellt minskas dess effekt. Generellt och om möjligt ska ett tidsintervall på mer än 2 timmar finnas mellan intag av kelatbildande harts och paracetamol.

Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och *flukloxacillin* eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Paracetamol: En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av paracetamol. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om så är kliniskt motiverat men det ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Kodein: Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas. Kodein kan orsaka andningsdepression och abstinenssymtom hos nyfödda, vars mödrar använt kodein under graviditetens tredje trimester. Som en säkerhetsåtgärd bör Panocod undvikas under den tredje trimestern samt under förlossningen. Om det tas under graviditet ska de morfinliknande egenskaperna hos kodein beaktas.

Amning

Panocod är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Paracetamol: Paracetamol passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Kodein: Kodein ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Vid terapeutiska doser kan kodein och dess metabolit förekomma i mycket små mängder i modersmjölk och det är osannolikt att det ammade barnet påverkas. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i modersmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Panocod kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Cirka 15 % av behandlade patienter kan förväntas uppleva biverkningar. Biverkningarna av Panocod hänför sig i huvudsak till de farmakologiska effekterna av kodein, vilka är dosberoende.

Följande biverkningar är klassificerade efter organklass och frekvens enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga (>1/100, <1/10)	Mindre vanliga (>1/1 000, <1/100)	Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Trombocyt openi, neutropeni, leukopeni	Agranulocytos, hemolytisk anemi
Immunsystemet			Allergisk reaktion, angioödem	Anafylaktisk chock	Överkänslighet
Metabolism och nutrition					Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap
Psykiska störningar					Förvirring, dysfori, upprymdhet, risk för läkemedelsberoende vid långtidsanvändning
Centrala och perifera nervsystemet					Krampanfall, huvudvärk, sömnighet, yrsel, sedering
Ögon					Mios
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Bronkospasm. Andningsdepression.
Mag- tarmkanalen	Illamående, förstoppning			Pankreatit	Kräkningar, muntorrhet
Lever och gallvägar		Gallvägs- dyskinesi	Leverskada ¹		Cytolytisk hepatit som kan leda till leversvikt, Oddis sfinkterdysfunktion
Hud och subkutan vävnad			Exantem, urtikaria, utslag	Allvarliga hud- biverkningar	
Njurar och urinvägar			Kreatinin- stegring ²		Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Trötthet				

Gallvägsdyskinesi kan uppträda hos disponerade patienter.

¹Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.

Det finns även en mycket liten risk för leverskada för patienter utan alkoholmissbruk.

²Vid långtidsanvändning kan risken för njurskada inte helt uteslutas.

Allvarliga hudreaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamatrelaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutation hos dessa patienter.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Panocod kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Paracetamol:

Toxicitet: Beträffande toxiska plasmakoncentrationer, se nedan under *Behandling*. 5 g under 24 timmar till 3 1/2-åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till vuxna i regel 140 mg/kg. Toxisk dos till barn ca 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin m.fl.) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Symtom:

Illamående, kräkningar, aptitlöshet, blekhet och buksmärtor förekommer vanligen under de första 24 timmarna efter överdosering med paracetamol.

Överdoser med paracetamol kan orsaka hepatisk cytolys, vilket kan leda till hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis, encefalopati, koma och död.

Ökade nivåer av levertransaminaser, laktatdehydrogenas och bilirubin med en minskning av protrombinnivån kan inträffa 12 till 48 timmar efter akut överdosering. Det kan också leda till pankreatit, akut njursvikt och pancytopeni.

Från 2:a-3:e dagen tecken på leverskada med transaminasstegringar, fallande protrombinvärde, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglykemi, hypokalemi, hypofosfateri, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma sekundärt till leverskadan eller som enda eller huvudsakliga toxiska manifestation inom 24-72 timmar efter överdoseringstillfället. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats. Vid extremt höga koncentrationer har medvetslöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. S-paracetamol bestämmes tidigast 4 timmar efter tablettintaget, akutsvar. Falskt låga värden kan uppmätas om acetylcystein redan satts in. Vid intag av depotpreparat bör nytt prov tas efter 4-6 timmar för adekvat bedömning. Om motilitetshämmande medel intagits bör nytt prov tas 2 timmar efter det första (fördröjd peak-konc). Behandling med

acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein insättes om paracetamolkoncentrationen ligger över följande värden vid respektive tidpunkter: 1000 µmol/l vid 4 timmar, 700 µmol/l vid 6 timmar och 450 µmol/l vid 9 timmar efter expositionen (obs dock fördröjd absorption efter intag av depotpreparat). Vid samtidig alkoholism, svält, vätskebrist, nedsatt leverfunktion eller medicinering med enzyminducerande läkemedel kan det vara motiverat att sätta gränsen för antidotterapi vid ca 3/4 av nämnda värden. Administreringssätt avpassas efter omständigheterna (medvetandegrad, kräkningstendens etc.): intravenöst tillfört acetylcystein anses dock effektivare och säkrare. Dosering av acetylcystein: *Intravenöst* initialt 150 mg/kg i 200-300 ml glukos 50 mg/ml under 15 minuter, därefter 50 mg/kg i 500 ml 50 mg/ml glukos under 4 timmar och därefter 6,25 mg/kg/tim under 16 timmar (75 mg/kg löses i 500 ml glukoslösning 50 mg/ml och ges per 12-timmarspass). Vätskemängderna kan vid behov reduceras (kontakta Giftinformationscentralen för speciellt schema). (Acetylcystein kan undantagsvis ges peroralt. Kontakta Giftinformationscentralen för information.) Acetylcystein kan ge visst skydd även efter 10 timmar och då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt (kontakta gärna Giftinformationscentralen för diskussion). Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Lever- och njursviktterapi blir ofta aktuell i de fall tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation bli aktuell.

Kodein:

Toxicitet: Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Letal dos för vuxna anges till (0,5–)0,8–1 g. 20 mg under 24 tim till spädbarn (3 kg) gav allvarlig intoxikation. 30 mg till 11-månaders barn gav lindrig intoxikation. Vid doser > 5 mg/kg finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Typisk symtomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression (som kan vara långdragen vid intag av depotpreparat), maximalt miotiska pupiller. Blek, fuktig hud. Vid höga doser: cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt, lungödem. Acidosis, kramper (framför allt barn), ev. hypokalemi och hypokalcemi. Illamående, kräkningar, obstipation. Vid allvarlig förgiftning risk för hjärtmuskelskada, rhabdomyolys och njursvikt.

Behandling: Om befogat, ventrikeltömning, kol. Naloxon 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt i.v. initialt. Dosen ökas vid behov successivt tills andningsdepressionen är hävd. Hos tillvanda kan naloxon framkalla abstinenssymtom. Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ. Utebliven effekt av naloxon på andningsdepressionen talar mot förgiftning med morfin eller andra analgetika av morfintyp (N02A). Vid allvarlig förgiftning kan naloxon vara otillräckligt och då insättes respiratorbehandling på vid indikation. Vid cirkulationssvikt vätska i.v., dobutamin och ev. noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min.), i svåra fall med ledning av hemodynamisk monitorering. Vid kramper diazepam. Symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kodein, kombinationer, ATC-kod: N02AJ06

Panocod är ett kombinationspreparat som innehåller *paracetamol* och *kodein*, två analgetiska substanser med perifer respektive central verkan.

Paracetamol

Verkningsmekanismen för den analgetiska effekten av paracetamol är inte fullständigt utredd, men paracetamol synes interferera med prostaglandinsyntesen, troligen genom att binda och därmed inaktivera fria syre- och hydroxylradikaler, som i ökad omfattning bildas vid vävnadsskador. Till skillnad från preparat i NSAID-gruppen hämmar paracetamol inte själva syntesen av prostaglandiner. Paracetamol ger ej upphov till gastrointestinal irritation och tolereras även väl av patienter med ulcus.

Paracetamol påverkar ej trombocyttaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Kodein

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom μ -opioidreceptorer, fastän kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin. Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visats sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

Analgetisk effekt erhålls efter ½-1 timme och maximal effekt inom ca två timmar (*tabletter, brustabletter*).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol och kodein absorberas snabbt och så gott som fullständigt, och maximala plasmakoncentrationer uppnås inom en timme. Paracetamol och kodein utsöndras via njurarna.

Paracetamol

Halveringstiden för paracetamol är efter terapeutisk dosering ca 2-2½ timmar, och substansen metaboliseras genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del metaboliseras även oxidativt och binds till glutation samt utsöndras som cystein- och mercaptursyrekonjugat.

Kodein

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering. Via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6.

Kända långsamma metaboliserare avseende enzymet CYP2D6 kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin.

Halveringstiden för kodein är ca 2-3 timmar, och efter metabolisering utsöndras substansen i urinen främst som kodein- och norkodeinkonjugat samt även (ca 20 %) som morfinkonjugat och fritt kodein.

Speciella patientgrupper:

Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering till kodein-6-glukuronid, men mindre metabolismvägar omfattar O-demetylering till morfin och N-demetylering till norkodein. Efter både O- och N-demetylering bildas normorfin. Morfin och norkodein omvandlas vidare till glukurokonjugat. Oförändrat kodein och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via urinvägarna inom 48 timmar ($84,4 \pm 15,9$ %). O-demetylering av kodein till morfin katalyseras av cytokrom P450 isozym 2D6 (CYP2D6), vilken uppvisar genetisk polymorfism, som kan påverka effekten och toxiciteten hos kodein. Genetisk polymorfism hos CYP2D6 leder till fenotyper av ultrasnabba (UM), extensiva (EM) och långsamma (PM) metaboliserare.

Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6 kodande gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin och löper därför ökad risk för morfinrelaterade biverkningar (se även avsnitten 4.4 och 4.6). Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad koncentration av den aktiva metaboliten morfin-6-glukuronid. Den genetiska uppsättningen för CYP2D6 kan bestämmas med genotypning. Förekomsten av ultrasnabba metaboliserare, varierar mellan olika etniska grupper. Den förekommer hos 30 % av etiopier, 10 % av spanjorer och hos 10 % av befolkningarna i Italien, Turkiet, Grekland och Portugal. Ultrasnabba metaboliserare är däremot sällsynta i norra Europa (1 % i Finland och Danmark) och förekommer nästan inte alls i Asien.

Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är *ultrasnabba* metaboliserare.

Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar p.g.a. sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas *långsamma* metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt p.g.a. utebliven bildning av morfin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 tablett innehåller: stearinsyra, magnesiumstearat, polyvidon, mikrokristallin cellulosa, stärkelse, talk, kaliumsorbat (konserveringsmedel E 202), majsstärkelse och kroskarmellosnatrium.

1 brustablett innehåller: sorbitol (E 420), sackarinnatrium, citronsyra, natriumbikarbonat, natriumlaurylsulfat, natriumkarbonat (vattenfri), polyvidon och dimetikon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tabletter: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Brustabletter: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter

20 st (tryckförpackning)

50 st (tryckförpackning)

2x49 st (endoser)

100 st (tryckförpackning)

2x150 st (glas)

Brustabletter

20 st (stripsförpackning)

48 st (stripsförpackning)

60 st (stripsförpackning)

100 st (stripsförpackning)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CNX Therapeutics Ireland Ltd.

5th Floor Rear

Connaught House

1 Burlington Road

Dublin 4

Dublin

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter: 10233

Brustabletter: 10728

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Tabletter: 1985-06-13/2008-01-01

Brustabletter: 1988-02-05/2008-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-26