

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol/Codeine Accord 500 mg/30 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 500 mg/30 mg brustablett innehåller 500 mg paracetamol och 30 mg kodeinfosfathemihydrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 100 mg sorbitol (E420).

Varje tablett innehåller 419 mg natrium (motsvarande 18,20 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett

500 mg/30 mg

Vita till benvita, runda, platta tabletter med fasade kanter, släta på båda sidorna. Tablettens diameter är cirka 26 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol/Codeine Accord är avsett för vuxna patienter (från 18 år och äldre) för lindring av svår smärta.

Paracetamol/Codeine Accord är avsett för vuxna och ungdomar från 12 år för behandling av akut, måttlig smärta som inte anses kunna lindras av andra analgetika såsom paracetamol eller ibuprofen (ensamt).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Paracetamol/Codeine Accord ska användas med den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid.

Vuxna (18 år och äldre)

En till två tabletter var 6:e timme upp till maximalt tre doser per dygn. Vid svårare smärta kan dock dosen ökas till 8 tabletter dagligen (maximal dos). Överskrid inte åtta tabletter per dygn. Den maximala totala dygnsdosen av paracetamol ska inte överstiga 4 g per dygn; den maximala totala dygnsdosen av kodein ska inte överstiga 240 mg hos vuxna.

Pediatrisk population

Hos den pediatrika populationen ska dosen primärt baseras på kodeinkomponenten och kroppsvikten. Rekommenderad engångsdos av kodein är 0,5–1 mg/kg kroppsvikt/dos med en maximal dos av kodein på 60 mg, var 6:e timme vid behov upp till maximalt 240 mg per dygn.

De maximala doserna 15 mg/kg kroppsvikt/dos (60 mg/kg kroppsvikt/dygn) av paracetamol och 1 mg/kg kroppsvikt/dos (4 mg/kg kroppsvikt/dygn) av kodein får inte överskridas.

Detta läkemedel ska inte användas till ungdomar i åldern 12-18 år som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné (se avsnitt 4.3).

Ungdomar i åldern 16 till 18 år (> 55 kg)

En till två tabletter var 6:e timme upp till maximalt tre doser per dygn.

Överskrid inte 6 tabletter per dygn.

Barn i åldern 12 till 15 år (40-55 kg)

En tablett var 6:e timme upp till maximalt fyra doser per dygn.

Överskrid inte 4 tabletter per dygn.

Barn under 12 år

Paracetamol/Codeine Accord ska inte användas till barn under 12 år på grund av risken för opioidtoxicitet relaterad till den varierande och oförutsägbara metabolismen av kodein till morfin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Den initiala dosen ska minskas till hälften av den rekommenderade dosen och titreras efter individens behov och allmänt medicinskt tillstånd.

Nedsatt njurfunktion:

Vid administrering av paracetamol till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas att dosen minskas och att intervallet mellan varje administrering är minst 6 timmar. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min), ska intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar. Se tabellen nedan.

Glomerulär filtrationshastighet	Dos
10-50 ml/min	500 mg var 6:e timme
< 10 ml/min	500 mg var 8:e timme

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom måste dosen minskas eller doseringsintervallet förlängas. Den dagliga dosen av paracetamol ska inte överskrida 2 g/dag.

Den maximala dygnsdosen av paracetamol ska inte överskrida 60 mg/kg/dygn (upp till maximalt 2 g/dygn) i följande situationer.:

- Vikt under 50 kg
- Kronisk alkoholism
- Uttorkning
- Kronisk undernäring

Administreringssätt

Oral administrering

Brustabletten ska lösas upp i minst ett halvt glas vatten (cirka 100-125 ml vatten).

Lösningen ska drickas omedelbart.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Paracetamol/Codeine Accord 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

Överkänslighet mot paracetamol eller kodein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hos patienter med akut astma, andningsdepression, akut alkoholism, huvudskador, förhöjt intrakraniellt tryck och efter operation i gallvägarna.

Hos alla pediatrika patienter (0-18 år) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktivt sömnapné syndrom på grund av en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

Hos patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6.

Hos patienter som tar monoaminoxidashämmare eller inom 14 dagar efter att de slutat ta dessa.

4.4 Varningar och försiktighet

Paracetamol ska administreras med försiktighet vid följande tillstånd (se avsnitt 4.2 om relevant):

- Nedsatt leverfunktion
- Kronisk alkoholism
- Nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 50$ ml/min)
- Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk gulsot)
- Samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktion
- Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist
- Hemolytisk anemi
- Glutationbrist
- Uttorkning
- Kronisk undernäring
- Vikt under 50 kg
- Äldre

Paracetamol/Codeine Accord ska användas efter noggrann risk-nyttabedömning vid:

- Opioidberoende
- Kronisk förstoppning
- Nedsatt medvetandegrad
- Nedsatt andningsfunktion och kroniskt obstruktiv lungsjukdom

CYP2D6-metabolism

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, dess aktiva metabolit. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer ingen adekvat analgetisk effekt att uppnås.

Uppskattningar indikerar att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om patienten däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar, även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar kodein till morfin snabbt, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symtom på morfintoxicitet inkluderar illamående, kräkningar, förstoppning, aptitlöshet, somnolens, ytlig andning, små pupiller och förvirring. Vid svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- eller andningsdepression, vilka kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga.

Uppskattningar av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Förekomst %
Afrikansk/etiopisk	29 %
Afroamerikansk	3,4 % till 6,5 %
Asiatisk	1,2 % till 2 %
Kaukasisk	3,6 % till 6,5 %
Grekisk	6,0 %
Ungersk	1,9 %
Nordeuropeisk	1 % till 2 %

Risker vid samtidig användning av opioider och bensodiazepiner:

Samtidig användning av opioider, inklusive kodein, med bensodiazepiner kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av opioider och bensodiazepiner reserveras för patienter hos vilka alternativa behandlingar är inadekvata.

Om ett beslut fattas att förskriva kodein samtidigt med bensodiazepiner ska de lägsta effektiva doserna användas och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noggrant med avseende på tecken och symtom på sedering och andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Risker vid samtidig användning av opioider och alkohol:

Samtidig användning av opioider, inklusive kodein, med alkohol kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. Samtidig användning med alkohol rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

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 Paracetamol/Codeine Accord. Upprepad användning av Paracetamol/Codeine Accord kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Paracetamol/Codeine Accord 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 Paracetamol/Codeine Accord 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.

Postoperativ användning till barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att kodein, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar inklusive dödsfall (se även avsnitt 4.3). Alla barn fick doser av kodein inom det lämpliga dosintervallet, men det fanns det belägg för att dessa barn antingen var ultrasnabba eller extensiva metaboliserare med avseende på förmågan att metabolisera kodein till morfin.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Kodein rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion inklusive neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningssjukdomar, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan försämra symtomen på morfintoxicitet.

Paracetamol/Codeine Accord ska administreras med försiktighet till vissa patienter, såsom de med nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion, samt vid benign prostatahyperplasi, uretrasten, binjurebarksvikt (Addisons sjukdom), hypotyreos, multipel skleros, kronisk ulcerös kolit, sjukdomar i gallblåsan och sjukdomar som leder till nedsatt andningskapacitet såsom emfysem, kyfoskolios och svår fetma.

Läkemedlet ska endast användas med stor försiktighet till patienter vilkas tillstånd kan förvärras av opioider, som patienter som samtidigt tar CNS-depressiva medel, patienter med prostatahypertrofi och patienter med inflammatorisk eller obstruktiv tarmsjukdom.

Försiktighet ska iakttas om långvarig behandling övervägs.

Omfattande användning av analgetika för att lindra huvudvärk eller migrän, särskilt vid höga doser, kan framkalla huvudvärk som måste behandlas med ökade doser av läkemedlet. I sådana fall ska behandlingen med analgetikumet inte fortsätta utan medicinsk rådgivning.

Används med försiktighet till patienter med konvulsiva sjukdomar.

Försiktighet rekommenderas vid administrering av paracetamol till patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion. Riskerna för överdosering är större hos patienter med alkoholbetingad leversjukdom. Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min) ska intervallet mellan doserna ökas (minst 8 timmar) (se avsnitt 4.2).

Hepatotoxicitet kan uppkomma med paracetamol även vid terapeutiska doser, efter kortvarig behandling och hos patienter utan befintlig leversjukdom (se avsnitt 4.8).

Försiktighet rekommenderas vid underliggande känslighet för acetylsalicylsyra och/eller icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat).

Patienterna ska rådas att inte överskrida den rekommenderade dosen och inte ta andra läkemedel som innehåller paracetamol samtidigt.

Kodein har en primär potential för beroende. Tolerans, psykologiskt och fysiskt beroende (missbruk) utvecklas vid långvarig användning av höga doser med abstinenssymtom, såsom rastlöshet och irritabilitet, efter plötslig utsättning av läkemedlet. Korstolerans med andra opioider föreligger. Snabba återfall kan förväntas hos patienter med befintligt opioidberoende (inklusive de i remission). Administreringen måste avbrytas successivt efter långvariga behandlingar.

Det finns rapporter om läkemedelsmissbruk med kodein, inklusive fall hos barn och ungdomar. Försiktighet rekommenderas särskilt vid användning till barn, ungdomar, unga vuxna och patienter med läkemedels- och/eller alkoholmissbruk i anamnesen.

Risken och nyttan av fortsatt behandling ska bedömas regelbundet av förskrivaren.

Hos patienter som har genomgåttolecystektomi kan kodein framkalla akut buksmärta i gallvägar och pankreas, vilket vanligtvis ses med avvikande laboratorieresultat, och tyder på spasm i Oddis sfinkter. Paracetamol/Codeine Accord är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Om patienten har en produktiv hosta kan kodein hämma upphostning.

Som med andra opioider ska möjligheten av opioidinducerad hyperalgesi övervägas vid otillräcklig smärtskontroll som svar på en ökad dos av kodein. En dosminskning eller en översyn av behandlingen kan vara indicerad.

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.

Äldre patienter kan vara mer känsliga för effekterna av detta läkemedel, särskilt andningsdepression. De är också mer känsliga för hypertrofi, prostataobstruktion och åldersrelaterad nedsatt njurfunktion och har en högre sannolikhet för biverkningar på grund av opioidinducerad urinretention.

Äldre patienter

Den initiala dosen ska minskas till hälften av den rekommenderade dosen. Denna kan senare ökas baserat på patientens tolerans och behov (se avsnitt 4.2).

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom gravt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller undernäring och andra källor 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.

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.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 419 mg natrium per dos, motsvarande 21 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Maximal dygnsdos av detta läkemedel motsvarar 2 g av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Paracetamol/Codeine Accord anses ha ett högt natriuminnehåll. Det ska beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 100 mg sorbitol per brustablett. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paracetamol

Paracetamol kan öka elimineringshalveringstiden för kloramfenikol. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion. Orala preventivmedel kan öka dess clearance.

Absorptionshastigheten för paracetamol kan vara förhöjd av metoklopramid eller domperidon. Absorptionen av paracetamol minskar av kolestyramin. Kolestyramin ska inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt ska uppnås.

Risken för paracetamoltoxicitet kan vara förhöjd hos patienter som får andra eventuellt hepatotoxiska läkemedel eller läkemedel som inducerar mikrosomala leverenzym, som antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), rifampicin och alkohol.

Paracetamol kan öka risken för blödning hos patienter som tar warfarin, antivitamin K och andra kumariner. Dessa patienter ska kontrolleras med avseende på koagulations- och blödningskomplikationer.

Försiktighet ska iakttas när flukloxacillin administreras tillsammans med paracetamol eftersom samtidigt intag har associerats med metabol acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis, särskild hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

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. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av enzyminducerande substanser.

Behandling med paracetamol kan påverka analysen av urinsyra i blod med fosfovolframsyrametoden. Behandling med paracetamol kan påverka analysen av blodglukos när koncentrationerna är onormalt höga.

Bensodiazepiner och opioider

Samtidig användning av bensodiazepiner och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Begränsa doseringen och behandlingens längd vid 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 dödsfall på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Samtidig användning med alkohol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Kodein

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan förstärka CNS-effekten och andra biverkningar av oförutsägbar svårighetsgrad. Kodein ska inte användas till patienter som i nuläget får monoaminoxidashämmare eller inom 14 dagar efter att behandlingen med monoaminoxidashämmare har upphört (se avsnitt 4.3).

Tricykliska antidepressiva

Kodeininducerad andningsdepression kan förstärkas av tricykliska antidepressiva läkemedel.

Antiperistaltiska medel mot diarré

Samtidig användning av kodein med antiperistaltiska medel mot diarré kan öka risken för svår förstoppning och CNS-depression.

Kombinationer med kodein som inte rekommenderas

Morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbupin, pentazocin): Nedsatt analgetisk effekt på grund av kompetitiv receptorblockad med risk för abstinenssyndrom.

Naltrexon

Risk för nedsatt analgetisk effekt. Doserna av morfinderivat ska ökas vid behov.

Kombinationer som ska beaktas

Patienter som får andra narkotiska analgetika, hostdämpande medel, antihypertensiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, ångstdämpande läkemedel, bensodiazepiner, barbiturater, metadon eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) samtidigt med detta kodein-innehållande läkemedel kan uppvisa additiv CNS-depression inklusive ökad risk för andningsdepression.

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

CYP2D6-hämmare

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till dess aktiva metabolit morfin. Läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet kan minska den analgetiska effekten av kodein. Patienter som tar kodein och måttliga till starka CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin, bupropion, cinakalcet, metadon) ska kontrolleras på ett adekvat sätt med avseende på nedsatt effekt och tecken och symtom på abstinens. Vid behov ska en justering av behandlingen övervägas.

CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet kan minska den analgetiska effekten av kodein. Patienter som tar kodein och CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska kontrolleras på ett adekvat sätt med avseende på nedsatt effekt och tecken och symtom på abstinens. Vid behov ska en justering av behandlingen övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Paracetamol

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av paracetamol. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol *in utero* visar inga konklusiva resultat.

Kodein

Det finns begränsad mängd data från användning av kodein vid graviditet hos människa. Opiater passerar placenta. Kodein kan orsaka andningsdepression och abstinenssyndrom hos nyfödda. Administrering av kodein strax före förlossningen kan under förlossningen orsaka andningsdepression hos den nyfödda och försenad magtömning och risk för lunginflammation hos modern. Kodein ska inte användas under de sena stadierna av förlossningen och under förlossningen av en prematur nyfödd.

Amning

Paracetamol/Codeine Accord är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Kodein och paracetamol utsöndras i bröstmjolk.

Kodein metaboliseras delvis av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) till morfin, som utsöndras i bröstmjolk. Om ammande mödrar är ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6 kan högre halter av morfin återfinnas i bröstmjolk. Detta kan leda till symtom på opioidtoxicitet hos både modern och det ammade spädbarnet. Livshotande biverkningar eller neonatal död kan uppkomma även vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Det finns inga kända effekter av paracetamol/kodein på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol/Codeine Accord kan orsaka dåsighet, störningar av visuomotorisk koordination och synskärpa, nedsättning av den psykiska och/eller fysiska förmåga som krävs för att utföra eventuellt farliga uppgifter, som att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Rapporterade biverkningar tycks vara mer uttalade hos ambulatoriska än hos icke-ambulatoriska patienter och vissa av dessa biverkningar kan lindras om patienten ligger ned.

Frekvenserna definieras med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), 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). Inom varje frekvens visas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Kodein:

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet		Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sedering, huvudvärk	Förvirring, anfall, somnolens
Ögon		Mios, visuomotorisk koordination och synskärpa kan påverkas negativt på ett dosberoende sätt vid högre doser eller hos särskilt känsliga patienter.
Psykiatriska tillstånd	Dysfori, eufori	Förvirringstillstånd, långvarig användning medför också en risk för läkemedelsberoende.
Öron och balansorgan		Tinnitus
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andfåddhet	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärta	Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Klåda, hudutslag, urtikaria	
Njurar och urinvägar		Urinretention
Lever och gallvägar		Oddis sfinkterdysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet
Blodkär		Hypotoni

Paracetamol:

Organsystem-klass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Trombocyt-sjukdomar, stamcellsruddningar, bloddyskrasi.	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, hemolytisk anemi, agranulocytos	Anemi
Immunsystemet		Överkänslighet inklusive hudutslag (exklusive angioödem)		Anafylaktisk chock, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet		Tremor UNS, huvudvärk UNS		Vertigo
Ögon		Synstörningar		
Psykiatriska tillstånd		Depression UNS, förvirring, hallucinationer		

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Ödem i larynx, bronkospasm (mer troligt hos astmatiker känsliga för acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat)
Magtarmkanalen		Blödning UNS, buksmärta UNS, diarré UNS, illamående, kräkningar		Gastrointestinala effekter
Hud och subkutan vävnad		Svettning, purpura, angioödem	Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Erytem, urtikaria, hudutslag	Toxisk epidermal nekrolis (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exematös pustulos, irreversibelt läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar			Steril pyuri (grumlighet i urin) och biverkningar i njurarna	
Hjärtat		Ödem		
Lever och gallvägar		Avvikande leverfunktion, leversvikt, levernekros, gulsot	Hepatotoxicitet	Cytolytisk hepatit som kan leda till akut leversvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Yrsel (exklusive vertigo), sjukdomskänsla, feber, seder, läkemedelsinteraktion UNS	Överkänslighetsreaktion (kräver utsättning av behandling)	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Överdoser och förgiftning		
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi	Pyroglutaminsyra-acidos hos patienter med faktorer som predisponerar för glutationsbrist, metabolisk acidos på grund av högt anjongap

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

Kodein kan orsaka andningsdepression särskilt vid överdosering och hos patienter med nedsatt andningsfunktion (se avsnitt 4.9).

Leverskada i samband med terapeutisk användning av paracetamol har dokumenterats och de flesta fall uppkom i samband med kroniskt alkoholmissbruk.

Det är känt att regelbunden, långvarig användning av kodein leder till missbruk och symtom på rastlöshet och irritabilitet kan bli följden när behandlingen avbryts.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Paracetamol/Codeine Accord kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Kodein

Effekterna av överdosering av kodein kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och psykofarmaka.

Symtom

CNS-depression, inklusive andningsdepression, kan utvecklas men är sannolikt inte svår om inte andra sedativa medel har tagits samtidigt, inklusive alkohol, eller om överdoseringen är mycket stor. Pupillerna kan vara knäppnålsstora och illamående och kräkningar är vanliga. Hypotoni, utslag, klåda, ataxi, lungödem (mer sällsynt) är möjliga.

Intag av mycket höga doser kan orsaka initial excitation, ångest, sömnbesvär följt av dåsighet i vissa fall, avsaknad av reflex som progredierar till stupor eller koma, huvudvärk, mios, förändringar av blodtryck, arytmier, muntorrhet, överkänslighetsreaktioner, kallsvettig hud, bradykardi, takykardi, konvulsioner, magtarmsjukdomar, illamående, kräkningar och andningsdepression.

Svår förgiftning kan leda till apné, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd och dödsfall.

Behandling

Andningsassistans: Denna ska inkludera allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder inklusive öppna luftvägar och övervakning av vitala tecken tills patienten är stabil. Överväg aktivt kol om en vuxen person uppvisar symtom inom en timme efter intag av mer än 350 mg eller ett barn mer än 5 mg/kg.

Ge naloxon vid koma eller andningsdepression. Naloxon är en kompetitiv antagonist med kort halveringstid och stora och upprepade doser kan krävas hos en allvarligt förgiftad patient. Observera patienten under minst 4 timmar efter intag eller 8 timmar vid intag av en formulering med förlängd frisättning.

Paracetamol

Överdoserings av paracetamol kan leda till leverskada som kan vara dödlig.

Symtom

Symtom uppkommer generellt inom de första 24 timmarna och kan omfatta illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärta. Patienten kan även vara asymtomatisk.

Överdoserings av paracetamol kan orsaka levercellsnekros som sannolikt framkallar fullständig och irreversibel nekros, vilket leder till hepatocellulär svikt, metabol acidosis, disseminerad intravasal koagulation och encefalopati som kan leda till koma och dödsfall. Samtidiga förhöjda halter av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin observeras tillsammans med ökade protrombinnivåer som kan uppkomma 12 till 48 timmar efter administrering.

Leverskada är sannolik hos patienter som tar mer än rekommenderade mängder av paracetamol.

Överskott av toxiska metaboliter anses binda irreversibelt till levervävnad.

Vissa patienter kan löpa ökad risk för leverskada av paracetamoltoxicitet.

Riskfaktorer inkluderar:

- Patienter med leversjukdom
- Äldre patienter
- Små barn
- Patienter som får långvarig behandling med karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzym
- Patienter som regelbundet konsumerar alkohol i mer än rekommenderade mängder
- Patienter med glutationsbrist, t.ex. ätstörningar, cystisk fibros, HIV-infektion, svält, kakexi

Akut njursvikt med akut tubulär nekros kan också utvecklas.

Hjärtarytmier och pankreatit har också rapporterats.

Akutåtgärder

Omedelbar transport till sjukhus.

Blodprovstagning för att fastställa initiala paracetamolkoncentrationer i plasma. Vid en akut engångsöverdosering ska paracetamolkoncentrationerna i plasma mätas 4 timmar efter intag.

Administrering av aktivt kol ska övervägas om överdoseringen av paracetamol har intagits under den föregående timmen.

Antidoten N-acetylcystein ska administreras så snart som möjligt i enlighet med nationella behandlingsriktlinjer.

Symtomatisk behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioder i kombination med icke-opioida analgetika, kodein och paracetamol

ATC-kod: N02AJ06

Paracetamol är ett analgetikum som verkar perifert, sannolikt genom att blockera impulsgenerering vid bradykininkänsliga kemoreceptorer som framkallar smärta. Även om det är en prostaglandinsyntetashämmare verkar syntetassystemet i CNS vara mer känsligt än det perifera nervsystemet. Detta kan förklara paracetamols brist på märkbar antiinflammatorisk aktivitet. Paracetamol uppvisar också antipyretisk aktivitet.

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom μ -opioidreceptorer, även om kodein har låg affinitet för dessa receptorer, och dess analgetiska effekt beror på dess omvandling till morfin. Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visat sig vara effektivt vid akut nociceptiv smärta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av två brustabletter (dvs. en dos på 1 000 mg paracetamol och 60 mg kodeinfosfat) var de genomsnittliga maximala plasmakoncentrationerna av paracetamol och kodein 20,4 $\mu\text{g/ml}$ respektive 218,8 ng/ml . Genomsnittliga tider till maximala plasmakoncentrationer var 0,34 timmar för paracetamol respektive 0,42 timmar för kodeinfosfat. Genomsnittlig AUC tio timmar efter administrering var 50,0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ för paracetamol och 450,0 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ för kodein.

Biotillgängligheten för paracetamol och kodein när de ges tillsammans liknar den när de ges separat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella studier som använder aktuella accepterade standarder för utvärdering av toxicitet för reproduktion och utveckling är inte tillgängliga för paracetamol.

Paracetamol och kodein var inte gentoxiska vid konventiella gentoxicitetsanalyser. Det finns inga ytterligare relevanta icke-kliniska data om paracetamol och kodein i tillägg till den information som finns i andra avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (E330)
Sorbitol (E420)
Natriumvätekarbonat (E500 [II])
Povidon (E1201)
Simetikon
Natriumkarbonat (E500 [I])
Natriumsackarin (E954)
Polyetylenglykol (E1521)

500 mg/30 mg styrka

Citronsmak (innehåller majsmaltodextrin, akaciagummi [gummi arabicum, E414], naturliga aromämnen, aromberedningar, aromämnen, alfatokoferol [E307])

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Surlyn stripförpackning (slät pappersbaserad laminerad stripfolie i 4 lager, 50 gsm papper på utsidan/12 gsm PE-extrusion/9 µ aluminium/23 gsm surlyn på insidan) (surlyn är en sampolymer av etylen och metakrylsyra som används som förpackningsmaterial) innehållande 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40, 50, 60, 90 och 100 brustabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63620

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-02-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-10