

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol/Codeine Accord 500 mg/30 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg paracetamol och 30 mg kodeinfosfathemihydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, oval (17 mm x 8,5 mm) bikonvex tablett, märkt med "LK" på den ena sidan.

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, ungdomar och barn över 12 års för behandling av akut, måttlig smärta som inte anses kunna lindras av andra analgetika såsom paracetamol eller ibuprofen (enbart).

4.2 Dosering och administreringssätt

Paracetamol/Codeine Accord ska användas med den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid. Dosen kan tas upp till 4 gånger per dag. Den maximala dagliga dosen av kodein ska inte överskrida 240 mg.

Vuxna (18 år och äldre):

1-2 tabletter per doseringstillfälle. Det måste gå minst 6 timmar mellan varje dos. Maximalt 4 doser under ett dygn.

Överskrid inte 8 tabletter per dygn.

Äldre:

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

Pediatrisk population

Ungdomar från 16 till 18 år:

Dosen ska primärt baseras på kodeinkomponenten och kroppsvikten. Rekommenderad engångsdos av kodein är 0,5-1 mg kodein/kg var 6:e timme, maximalt 4 gånger dagligen.

Dosen av Paracetamol/Codeine Accord ska justeras så att paracetamolkomponenten inte överskrider 15 mg/kg/dos (upp till 60 mg/kg/dag).

1-2 tabletter var 6:e timme, till maximalt fyra doser per dygn. Överskrid inte 8 tabletter per dygn. Den maximala dagliga dosen av kodein ska inte överskrida 240 mg.

Ungdomar från 12 till och med 15 år:

Dosen ska primärt baseras på kodeinkomponenten och kroppsvikten. Rekommenderad engångsdos av kodein är 0,5-1 mg kodein/kg var 6:e timme, maximalt 4 gånger dagligen.

Dosen av Paracetamol/Codeine Accord ska justeras så att paracetamolkomponenten inte överskrider 15 mg/kg/dos (upp till 60 mg/kg/dag).

1 tablett var 6:e timme till maximalt fyra doser per dygn. Överskrid inte 4 tabletter per dygn. Den maximala dagliga dosen av kodein ska inte överskrida 120 mg.

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).

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. 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 dagliga dosen av paracetamol ska inte överskrida 60 mg/kg/dag (upp till maximalt 2 g/dag) i följande situationer:

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

Administreringssätt

För oral administrering

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

Behandlingens längd bör begränsas till 3 dagar och om ingen effektiv smärtlindring uppnås ska patient/vårdgivare kontakta sjukvården för vidare hjälp.

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

4.3 Kontraindikationer

- Alla pediatrika patienter (0-18 års ålder) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktivt sömnapné syndrom p.g.a. en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4).
- Vid en nära förstående förlossning eller vid risk för prematur födsel (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).
- Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6.
- Patienter som är överkänsliga mot paracetamol eller kodein, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med akut astma, andningssvikt, akut alkoholism, huvudskador, förhöjt intrakraniellt tryck och patienter efter operation i gallvägarna.
- Patienter som tar monoaminoxidashämmare eller inom 14 dagar efter att de slutat ta dessa.
- Tillsammans med natriumoxibat.

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 brist på detta enzym. 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 förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga 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, andningssvikt, 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 upprepade 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.

Patienter 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. Däremot fanns det belägg för att dessa barn antingen var ultrasnabba eller extensiva metaboliserare avseende förmågan att metabolisera kodein till morfin.

Barn med nedsatt andningsfunktion

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

Paracetamol/Codeine Accord ska administreras med försiktighet till vissa patienter, såsom de med nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion, hypotoni, benign prostatahyperplasi, uretrastenos, binjurebarksvikt (Addisons sjukdom), hypotyreos, multipel skleros, kronisk ulcerös kolit, 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, såsom 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. Risken 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 med befintlig leversjukdom (se avsnitt 4.8).

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

Svåra kutana biverkningar (SCAR): Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats vid användning av paracetamol. Patienterna ska informeras om tecken och symtom och kontrolleras noga med avseende på hudreaktioner. Om symtom eller tecken på SJS och TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinnelesioner) uppkommer ska patienterna omedelbart sluta använda Paracetamol/Codeine Accord och uppsöka läkare.

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.

Kontroll efter långvarig användning ska inkludera blodstatus, lever- och njurfunktion. 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 smärtkontroll 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 andningssvikt. 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 svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition 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.

Viktig information om några av hjälpämnen i Paracetamol/Codeine Accord

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paracetamol

Farmakokinetiska interaktioner:

Paracetamol kan påverka farmakokinetiken för *kloramfenikol*. Orala preventivmedel kan öka dess clearance. Absorptionshastigheten för paracetamol kan vara förhöjd av *metoklopramid* eller *domperidon* och absorptionen minskas av *kolestyramin*.

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

Samtidig administrering av *flukloxacillin* och paracetamol kan leda till metabol acidosis till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer för glutationsbrist, såsom sepsis, undernäring eller kronisk alkoholism.

Vid samtidigt intag kan kelatbildande harts minska absorptionen av paracetamol i tarmen och potentiellt minska dess effekt. Generellt och om möjligt ska ett tidsintervall på mer än 2 timmar passera mellan intag av kelatbildande harts och paracetamol.

Behandling med paracetamol kan påverka analysen av urinsyra i blod med fosfovolframsyrametoden.

Farmakodynamiska interaktioner:

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.

Kodein

Farmakokinetiska interaktioner:

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, barbiturater, flera antiepileptika, johannesört) 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.

Farmakodynamiska interaktioner:

Bensodiazepiner och opioider

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

Tricykliska antidepressiva

Kodeininducerad andningssvikt kan förstärkas av tricykliska antidepressiva läkemedel.

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan förstärka CNS-effekten och andra biverkningar av oförutsägbar svårighetsgrad. Paracetamol/Codeine Accord ska inte användas till patienter som i nuläget får monoaminoxidashämmare eller inom 14 dagar efter att de sluta ta dessa (se avsnitt 4.3).

Antidiarrémedel

Samtidig användning av kodein med antidiarrémedel kan öka risken för svår förstoppning och CNS-depression.

Kombinationer med kodein som inte rekommenderas

Morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbufin, 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, ångestdämpande läkemedel, bensodiazepiner, barbiturater, metadon eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) samtidigt med detta läkemedel som innehåller kodein kan uppvisa additiv CNS-depression inklusive ökad risk för andningssvikt.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Paracetamol/Codeine Accord ska inte användas under graviditet. Kodein kan orsaka andningsdepression och abstinenssyndrom hos nyfödda.

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.

Amning

Paracetamol/Codeine Accord är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Kodein och paracetamol utsöndras i bröstmjölks.

Kodein metaboliseras delvis av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) till morfin, som utsöndras i bröstmjölks. Om ammande mödrar är ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6 kan högre halter av morfin återfinnas i bröstmjölks. 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

Biverkningar från historiska, kliniska studiedata är både ovanliga och bygger på liten patientexponering. Biverkningar från omfattande erfarenhet efter godkännandet för försäljning vid terapeutisk/godkänd dos och som anses kunna tillskrivas paracetamol presenteras efter organsystemklass och frekvens i tabellen nedan.

Frekvenserna definieras som 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).

Incidensen av biverkningar från kontrollerade kliniska studier och efter godkännandet för försäljning är:

För paracetamol

MedDRA organsystemklass	Incidens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni
	Ingen känd frekvens	Agranulocytos, hemolytisk anemi, särskilt hos patienter med underliggande glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist
Immunsystemsjukdomar	Ingen känd frekvens	Överkänslighet såsom anafylaktisk chock, angioödem
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Ingen känd frekvens	Bronkospasm
	Mycket sällsynta	Erytem, urtikaria, utslag

MedDRA organsystemklass	Incidens	Biverkning
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos, irreversibel läkemedelseruption
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Cytolytisk hepatit, som kan leda till akut leversvikt
Metabolism och nutrition	ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis 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.

För kodein

MedDRA organsystemklass	Incidens	Biverkning
Immunsystemsjukdomar	Ingen känd frekvens	Överkänslighet
Psykiatriska sjukdomar	Ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, dysfori, eufori. Långvarig användning medför också risk för läkemedelsberoende
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Krampanfall, huvudvärk, somnolens, yrsel, sedering
Ögon	Ingen känd frekvens	Mios, visuomotorisk koordination och synskärpa kan påverkas negativt på ett dosberoende sätt vid högre doser eller hos särskilt känsliga patienter
Sjukdomar i öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Tinnitus
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Ingen känd frekvens	Andningssvikt
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Förstoppning, kräkningar, illamående, muntorrhet
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Klåda
Njur- och urinvägssjukdomar	Ingen känd frekvens	Urinretention
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Oddis sfinkter-dysfunktion
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ingen känd frekvens	Trötthet
Vaskulära sjukdomar	Ingen känd frekvens	Hypotoni

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Paracetamol/Codeine Accord 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Paracetamol

Symtom

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

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

Överdoser 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.

Risikfaktorer 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.

Kodein

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

Symtom

CNS-depression, inklusive andningssvikt, kan utvecklas men är sannolikt inte svår om inte andra sedativa medel har intagits, inklusive alkohol, eller om överdoseringen är mycket stor. Pupillerna kan vara knappålsstora 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 dåsigheit 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 andningssvikt.

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 andningssvikt. 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 beredning med förlängd frisättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioder i kombination med icke-opioida analgetika
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. 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 tabletter (dvs. en dos av paracetamol 1 000 mg och kodeinfosfat 60 mg) var de genomsnittliga maximala plasmakoncentrationerna av paracetamol och kodein 15,96 $\mu\text{g/ml}$ respektive 212,4 ng/ml . Genomsnittliga tider till maximala plasmakoncentrationer var 0,88 timmar för paracetamol respektive 1,05 timmar för kodeinfosfat.

Genomsnittlig AUC 9 timmar efter administrering var 49,05 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ för paracetamol och 885,0 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ för kodein.

Biotillgängligheten för paracetamol och kodeinfosfat 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kopovidon
Cellulosa mikrokristallin (E460)
Talk (E553b)
Magnesiumstearat (E570)
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC//Alu/pappersblister innehållande 10, 16, 20, 30, 50, 90 eller 100 tabletter.

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

62208

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-05-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-16