

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol/Kodein Evolan 500 mg/30 mg, tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, rund tablett med brytskåra på ena sidan. Diameter 12 mm.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opiodkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

1-2 tabletter 1-4 gånger per dygn.

Pediatrisk population

Paracetamol/Kodein Evolan är inte godkänd till behandling av barn under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gallvägsspasm.
- Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet vid akut asthma bronchiale.

Försiktighet bör iaktas hos astmapatienter som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra, då milda reaktioner av bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

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

Behandling av äldre bör ske med försiktighet. Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt.

Risk för beroendutveckling föreligger vid höga doser och långvarigt bruk. Paracetamol/Kodein Evolan bör inte förskrivas till patienter med missbrukstendenser då risken för intag av excessiva doser av centralt verkande analgetika i denna patientgrupp är förhöjd.

Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska tecken på leverskadan 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.

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.

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. Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion (se 5.2).

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. 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%

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Paracetamol/Kodein Evolan bör undvikas: kinidin.

Följande kombinationer med Paracetamol/Kodein Evolan kan kräva dosanpassning: neuroleptika, antidepressiva läkemedel, warfarin, enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoklopramid, kolestyramin och kloramfenikol.

Samtidigt bruk av alkohol bör undvikas.

Kodein

Farmakokinetiska interaktioner:

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 och neuroleptika m.fl. Dessa medel motverkar därför effekten av kodein. Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter.

Direkta studier har gjorts med kinidin som är en mycket stark hämmare av CYP 2D6 och kombinationen bör därför undvikas.

Neuroleptika och antidepressiva läkemedel har också en hämmande effekt på CYP 2D6 vilket medför att kombinationerna kan kräva dosanpassning.

Enzyminducerande läkemedel tex rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, Johannesört (*Hypericum perforatum*) mfl kan ge minskade plasma koncentrationer av morfin (se också interaktion med paracetamol nedan).

Paracetamol

Farmakodynamiska interaktioner:

Studier har visat att effekten av *warfarin* kan förstärkas vid behandling med paracetamol. Effekten synes öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om 1,5-2,0 g paracetamol per dygn i minst 5-7 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses ej ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner:

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*, 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.

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 till följd av pyroglutamatrelaterad, acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Paracetamol: En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildningar, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. 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 ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Kodein: Bör användas med försiktighet under första trimestern, men om exponering redan skett föreligger ingen orsak till ett avbrytande av graviditeten. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas.

Amning:

Paracetamol/Kodein Evolan ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Paracetamol: Passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med

terapeutiska doser.

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 Paracetamol/Kodein Evolan kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Cirka 15% beräknas få biverkningar, som i huvudsak kan kopplas till de farmakologiska effekterna av kodein. Biverkningarna är dosrelaterade.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: 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).

Vanliga ($> 1/100$)	<i>Allmänna:</i> Trötthet. <i>GI:</i> Illamående, förstoppning.
Mindre vanliga ($1/100$ - $1/1000$)	<i>Lever:</i> Gallvägsdyskinesi.
Sällsynta ($< 1/1000$)	<i>Allmänna:</i> Allergisk reaktion, angioödem. <i>Hud:</i> Exantem, urtikaria. <i>Lever:</i> Leverskada ¹ . <i>Urogenital:</i> Kreatininstegring ² .
Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	<i>GI:</i> Pankreatit
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)	<i>Metabolism och nutrition:</i> Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

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

²Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gallvägsdyskinesi kan förekomma hos predisponerade patienter.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

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). Pyroglutamat-relaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutation hos dessa patienter.

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
SE-751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering med denna kombination är de huvudsakliga riskerna paracetamols hepatotoxiska verkan och den andningsdeprimerande effekten av kodein.

Toxicitet: 2 tabletter paracetamol 500 mg/ kodein 30 mg till 5-åring gav efter koltillförsel ej några symtom. 20-30 tabletter paracetamol 500 mg/ kodein 30 mg till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Paracetamol

Vid överdosering kan konjugationsförmågan i levern mätas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms, vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas.

Initialt efter intaget och under de första dygnet förekommer eventuellt buksmärter, illamående och kräkningar. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats.

Toxicitet: 5 g under 24 timmar till 3 ½ åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till barn och vuxna är i regel >140 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande substanser såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) 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.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylcystein är antidot och behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein kan dock ge visst skydd även efter 10 timmar men då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt. 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

Huvudsymtomen är av samma typ som vid morfinintoxikation; sänkt medvetandegrad, andningsdepression, miotiska pupiller.

Framför allt hos barn kan kramper, hudrodnad och ansiktsödem förekomma. Vid högre doser kan hypoxi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt och lungödem utvecklas.

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 timmar till spädbarn (3 kg) av 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.

Behandling: Behandlingen är symtomatisk och syftar till att säkra andningen. Naloxon är antidot och häver andningsdepressionen. Naloxon kan dock inte ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: opioider i kombination med icke-opioida analgetika, ATC-kod: N02AJ06.

Paracetamol/Kodein Evolan är ett kombinationsanalgetikum innehållande paracetamol och kodein, som är två analgetiska substanser med olika verkningsmekanismer. Paracetamol är ett anilidderivat med analgetisk effekt. Den analgetiska effekten sammanhänger troligen med att paracetamol-molekylen kan fånga upp och oskadliggöra fria OH(-)- och O(-)radikaler, som bildas vid till exempel en vävnadsskada. Paracetamol hämmar inte enzymet prostaglandin-syntetas (vilket NSAID gör). Det är dock möjligt att den analgetiska effekten till en del kan förklaras genom annan inverkan på syntesen av prostaglandiner och leukotriener.

Till skillnad från acetylsalicylsyra ger paracetamol inte gastrointestinal irritation eller ökad blödningsbenägenhet.

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.

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. 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 merkaptursyrekonjugat. 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.

Kodein

Speciella patientgrupper:

Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering men via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6. Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar pga sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6 kodade gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar (se även sektion 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Stearinsyra
Povidon
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (Al/PVC) 20 st, 50 st, 56 st 100 st, 105 st, 500 st (sjukhusförpackning).
Plastburk (HDPE) med skruvlock (PP) 56 st, 100 st, 105 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB

Box 120
182 12 Danderyd

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43144

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-02-18/2016-02-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-06