

Panocod®

 M R_s F_f

Sanofi AB

Brustablett 500 mg/30 mg

(vit, skårad på ena sidan, 25×5,5 mm)



Narkotikaklass: III - Narkotika med medicinsk användning.

Beredningar undantagna från vissa föreskrifter när de används för
Särskilt läkemedel
medicinska ändamål anges i bilagan till LVFS 2011:9

Analgetikum

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Kodein, vattenfri

Paracetamol

ATC-kod:

N02AJ06

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Panocod® Brustablett 500 mg/30 mg; tablett 500 mg/30 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-09-06.

Indikationer

Opioidkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot paracetamol, kodein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Gallväggspasm
- Svår hepatocellulär insufficiens
- Andningsinsufficiens
- Vid förestående förlossning eller vid risk för för tidig födsel
- Till ammande kvinnor (se avsnitt Amning)
- Till patienter som är ultrasnabba metaboliserare avseende CYP 2D6

Dosering

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt.

Vuxna:

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

Brustabletten löses i ½ glas vatten.

Pediatrisk population

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

Varningar och försiktighet

Försiktighet vid akut asthma bronchiale.

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

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.

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 Interaktioner).

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 Överdoserings Överdoserings.

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

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

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

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 Interaktioner).

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 Graviditet).

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 glukosoxidasperoxidas.

Panocod brustabletter används med försiktighet vid hypertoni samt vid hjärt- och njurinsufficiens på grund av att tablettorna innehåller natriumbikarbonat, se Innehåll 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".

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, topiramid), 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. tranylcypromin) 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 antidiarroika 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiska interaktioner:

CYP2D6-hämmare: Kodein är sannolikt verksamt genom att kodein et 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 (*Hypernicum 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*, *topiramat*), *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* (*Hypernicum 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 minskar 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 HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer).

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 Kontraindikationer).

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.

Trafik

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

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				Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni	Agranulocytos, hemolytisk anemi
Immunsystemet			Allergisk reaktion, angioödem	Anafylaktisk chock	Överkänslighet

Metabolism och nutrition					Pyroglutaminsyraacidosis hos patienter med pre-disponerande faktorer för glutationsbrist
Psykiska störningar					Förvirring, dysfori, upprymdhet, risk för läkemedelsberoende vid långtidsanvändning
Centrala och perifera nervsystemet					Krampanfall, huvudvärk, sömnhet, yrsel, seder
Ögon					Miosis
Andningsvägar, bröstkorg					

och media stinum					Bronkospa sm. Andni ngsdepres sion.
Magtarmk analen	Illamåend e, förstoppni ng			Pankreatit	Kräkningar , muntorrh et
Lever och gallvägar		Gallvägs-d yskinesi	Leverskad a ¹		Cytolytisk hepatit so m kan leda till leversvikt
Hud och s ubkutan v ävnad			Exantem, urtikaria, utslag	Allvarliga hudbiverk- ningar	
Njuror och urinvägar			Kreatinin-s tegring ²		Urinretenti on
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre rings-ställ et	Trötthet				
Gallvägsdyskinesi kan uppträda hos disponerade patienter. ¹ Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i					

samband med alkoholmissbruk.

²Vid långtidsanvändning kan risken för njurskada inte helt uteslutas.

Allvarliga hudreaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Överdoserings 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, hypofosfatemi, 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 bestämmas 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. Administreringsätt 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.

Farmakodynamik

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.

Farmakokinetik

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 merkaptursyrekonjugat.

Kodein

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

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 Varningar och försiktighet och Graviditet). 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.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

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 Varningar och försiktighet) Natrium 1,5 mg (0,07 mmol)/tablett och 388 mg (16,8 mmol)/brustablett (se avsnitt Varningar och försiktighet)
-----------------------------	--

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.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Kodein, vattenfri

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av kodein, vattenfri kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att kodein, vattenfri är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Kodein, vattenfri har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.209 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 1527,6799 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

Addition of:

Codeine phosphate hemihydrate = 1527,6795 kg

Codeine hydrochloride dihydrate = 0,0004 kg

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

No ecotoxicity data available.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio could not be calculated since no ecotoxicity results are available, hence justifying the phrase: *"Risk of environmental impact of codeine cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."*

Degradation

No data available, therefore the degradation phrase should be: *"The potential for persistence of codeine cannot be excluded, due to lack of data."*

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log log P = 1.34 (pH unknown, predicted, Chem Axon)
(Ref II)

Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since $\log P < 4$, codein has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Codein is excreted via the kidneys.

Codeine is primarily metabolized by glucuronidation. Through a less metabolic pathway, O-demethylated codeine is morphine.

After metabolization, the substance is excreted in the urine, primarily as codeine and norcodeine conjugates and also (about 20%) as morphine conjugate and free codeine.

(Ref III)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Available at <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements> 2020-05-14.
- II. Drug Bank: log P for codeine phosphate hydrate, retrieved at <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT001592> 2020-04-21.
- III. SmPC of Panocod, retrieved from fass.se 2020-04-21.

Paracetamol

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att paracetamol är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 91,10 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 664995.669778993 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC₅₀ 72 h (growth rate): > 100 000 µg/L

NOEC 72 h (growth rate): ≥ 100 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 201

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

NOEC 21 d (reproduction): 100 µg/L

NOEC 21 d (mortality): 1 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 211

(Ref III)

Fish (Danio rerio):

NOEC 30 dph (mortality/survival): 3 160 µg/L

NOEC 30 dph (hatching success, body length, body weight): > 10 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 210

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 10 µg/L (long-term results from at least three species representing three trophic levels, assessment factor: 10)

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used.

NOEC for *Daphnia magna* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental Risk Rlassification (PEC/PNEC ratio)

$$PEC/PNEC = 91,10/10 = 9.110$$

$1 < PEC/PNEC \leq 10$: Use of paracetamol has been considered to result in moderate environmental risk.

Degradation

No data available, therefore the degradation phrase should be:

"The potential for persistence of paracetamol cannot be excluded, due to lack of data."

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log log P = 0.91 (pH unknown, predicted, Chem Axon)
(Ref V)

Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since $\log P < 4$, paracetamol has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Paracetamol is excreted via the kidneys.

Paracetamol is metabolized by conjugation to glucuronide and sulfate. A minor part is also oxidatively metabolized and bound to glutathione and excreted as cysteine and mercapturic acid conjugates.

(Ref VI)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Available at <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements>
- II. Sanofi Internal report: Paracetamol: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an algal growth inhibition test. OECD201. Report 135441210, 2019

- III. Sanofi Internal report: Paracetamol: Influence to *Daphnia magna* in a semi-static reproduction test. OECD211. Report 135441221, 2019
- IV. Sanofi Internal report: Paracetamol: Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) in an Early-Life Stage Test. OECD210. Report 135441232, 2019
- V. Drug Bank: log P for paracetamol, retrieved at <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316> 2020-04-21.
- VI. SmPC of Panocod, retrieved from fass.se 2020-04-21.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Tabletter: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Brustabletter: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Brustablett 500 mg/30 mg (vit, skårad på ena sidan, 25×5,5 mm)

100 styck strip, 162:25, F, Övriga förskrivare: tandläkare

20 styck strip (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

48 styck strip (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

60 styck strip (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 500 mg/30 mg (vit, avlång, märkt med 72M, 17,2×7,3 mm)

50 styck blister, 99:41, F, Övriga förskrivare: tandläkare

100 styck blister, 127:58, F, Övriga förskrivare: tandläkare

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
20 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
2 x 150 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*