



17. januar 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK”, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
04138

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 tablet indeholder 9,6 mg codeinphosphathemihydrat, 500 mg acetylsalicylsyre og magnesiumhydroxid, tungt svarende til 150 mg magnesiumoxid.

Hjælpstoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter.

Hvide, ovale tabletter med delekærv.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Kodimagnyl Ikke stoppende ”DAK” er indiceret til patienter fra 15 år og derover til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne og børn fra 15 år og derover:
1 - 2 tabletter, højst 4 gange daglig.

Børn:

Bør ikke anvendes til børn under 15 år uden lægens anvisning, da der ikke er dokumentation for sikkerhed, effekt og dosis hos børn.

Da der er risiko for opioidtoksicitet på grund af den varierende og uforudsigelige metabolisme af codein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4) bør codein (et af de aktive stoffer i Kodimagnyl) ikke anvendes til børn under 12 år.

Børn og unge med febrile sygdomme bør kun behandles efter nøje vurdering af fordele og risici (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion:

Bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion kan dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:

Bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min) (se pkt. 4.3).

Ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion kan dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for acetylsalicylsyre, codein, magnesiumhydroxid eller et eller flere af hjælpestofferne.
- Krydsintolerance over for NSAID og salicylater.
- Frisk gastrointestinal blødning.
- Blødningstendens (trombocytopeni, vitamin K mangel, hæmofili).
- Svært nedsat leverfunktion.
- Svært nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min).
- Salicylatprovokeret bronkial astma.
- Svær hjerteinsufficiens.
- Tredje trimester graviditet (se pkt. 4.6).
- Børn under 15 år med feber (se pkt. 4.4).
- Pædiatriske patienter (i alderen 0-18 år) i forbindelse med tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktivt søvnapnøsyndrom, da risikoen for at udvikle alvorlige og livstruende bivirkninger kan være øget (se pkt. 4.4).
- Kvinder, der ammer (se pkt. 4.6).
- Patienter, som vides at have en betydeligt øget CYP2D6-aktivitet (*ultra rapid metabolizers*).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kodimagnyl må ikke anvendes til børn under 15 år uden lægens anvisning.

Børn der behandles med præparater, der indeholder acetylsalicylsyre risikerer at udvikle Reye's syndrom (se pkt. 4.3).

Fordele og risici skal overvejes nøje ved behandling af patienter med astma eller allergiske lidelser, på grund af risiko for anfald (se pkt. 4.8).

Fordele og risici skal overvejes nøje ved brug til patienter med tendens til dyspepsi eller med sygdom i mave-tarm slimhinden.

Langvarig brug til ældre bør undgås på grund af risiko for gastrointestinal blødning.

Fordele og risici skal overvejes nøje ved behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Behandling bør ophøre nogle dage før større planlagt kirurgisk indgreb.

Brug af Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK” sammen med andre NSAID-holdige lægemidler bør undgås på grund af øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.5).

Brug af Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK” samtidig med antikoagulantia bør undgås på grund af øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Brug af Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK” frarådes til patienter, der skal have en varicella vaccine, da risikoen for Reye’s syndrom forøges (se pkt. 4.5).

Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK” skal anvendes med forsigtighed til patienter med astma, respirations-insufficiens, bronchitis med rigeligt opspyt, hoste med sekretion eller allergiske lidelser (se pkt. 4.8).

Høje doser kan fremskynde akut hæmolytisk anæmi i patienter med glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G6DP) mangel (se pkt. 4.8).

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, bør behandlingen seponeres i samråd med læge. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

Metabolisering via CYP2D6

Codein metaboliseres via leverenzymet CYP2D6 til morfin, som er codeins aktive metabolit. Hvis en patient helt eller delvist mangler dette enzym, vil der ikke opnås tilstrækkelig analgetisk virkning. Estimerer tyder på, at op til 7 % af den kaukasiske population kan have denne mangel. Hvis en patient derimod er en ekstensiv eller ultrahurtig *metabolizer*, er der en øget risiko for at få bivirkninger på grund af opioidtoksicitet, selv ved normalt ordinerede doser. Disse patienter omdanner codein til morfin hurtigt, hvilket medfører højere morfinkoncentration i serum end forventet.

De generelle symptomer på opioidtoksicitet omfatter konfusion, søvnighed, overfladisk vejrtrækning, små pupiller, kvalme, opkastning, obstipation og appetitløshed. I svære tilfælde kan symptomerne omfatte kredsløbs- og respirationsdepression, hvilket kan være livstruende og i meget sjældne tilfælde dødeligt.

Den estimerede forekomst af ultrahurtige *metabolizers* hos forskellige populationer er opsummeret nedenfor:

Population	Forekomst i %
Afrikanere/etiopiere	29%
Amerikansk afrikanere	3,4-6,5 %
Asiatere	1,2-2 %
Kaukasiere	3,6-6,5 %
Grækere	6,0%
Ungarere	1,9%
Nordeuropæere	1-2%

Postoperativ anvendelse hos børn

Der har været publiceret rapporter om, at codein givet postoperativt til børn efter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapnø har medført sjældne, men livstruende

bivirkninger, herunder død (se også pkt. 4.3). Alle børnene fik codeindoser, der var inden for et passende dosisinterval, men der var evidens for, at disse børn var enten ultrahurtige eller ekstensive *metabolizers* for så vidt angår deres evne til at metabolisere codein til morfin.

Børn med påvirket respirationsfunktion

Det frarådes at anvende codein hos børn, hvor respirationsfunktionen kan være påvirket, herunder ved neuromuskulære lidelser, svære hjerte- eller respirationslidelser, infektioner i de øvre luftveje eller i lungerne, multiple traumer eller omfattende kirurgiske indgreb. Disse faktorer kan forværre symptomerne ved morfintoksicitet.

Pædiatrisk population

Hos småbørn kan brugen af magnesiumhydroxid medføre hypermagnesiæmi, navnlig hvis de har nyresvækkelse eller lider dehydrering.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP2D6-hæmmende lægemidler (visse antiarytmika, antipsykotika, β -blokkere, cykliske antidepressiva, opioider, SSRI samt tolterodin og venlafaxin)

Mekanisme: Hæmning af CYP2D6.

Effekt: Reduceret smertestillende virkning af codein.

Antacida

Mulig mekanisme: Øget renal clearance og reduceret renal absorption (på grund af øget pH i urinen).

Effekt: Reduceret effekt af acetylsalicylsyre.

Antidiabetika

Mulig mekanisme: Additiv hypoglykæmisk effekt.

Effekt: Hypoglykæmi.

Blod og bloddannende organer

Warfarin, phenprocoumon, abciximab, tirofiban, eptifibatid, clopidogrel og heparin

Mulig mekanisme: Additiv antikoagulation vil forekomme hvis to eller flere hæmmere af trombocytfunktionen tages samtidig med acetylsalicylsyre.

Effekt: Øget risiko for blødning.

Hjerte og kredsløb

ACE hæmmere

Mulig mekanisme: Acetylsalicylsyre hæmmer prostaglandinsyntesen.

Effekt: Reduceret effekt af ACE hæmmere.

Furosemid

Mulig mekanisme: Acetylsalicylsyre hæmmer den tubulære sekretion af furosemid.

Effekt: Reduceret diuretisk virkning af furosemid.

Quinidin

Mulig mekanisme: Additiv indvirkning på blodpladerne.

Effekt: Forlænget blødningstid.

Spirolacton

Mulig mekanisme: Ændret renin-effekt.

Effekt: Reduceret effekt af spironolacton.

Calciumantagonister

Mulig mekanisme: additiv hæmning af blodpladefunktionen.

Effekt: Øget blødningsrisiko. Risiko for forlænget blødningstid.

Muskler, led og knogler

NSAID

Mulig mekanisme: Additiv gastrointestinal irritation.

Effekt: Øget risiko for gastrointestinal blødning.

Ibuprofen

Mulig mekanisme: Reduceret trombocyt aggregationshæmmende effekt af acetylsalicylsyre

Effekt: Hos patienter, der tager acetylsalicylsyre dagligt for den hjertebeskyttende effekt, og som lejlighedsvis bruger ibuprofen, bør acetylsalicylsyre indtages mindst 2 timer før ibuprofen.

Salicylater

Alkalisering af urinen i forhold til anvendelsen af magnesiumhydroxid kan ændre udskillelsen af visse lægemidler; der er således observeret øget udskillelse af salicylater.

Probenecid

Kombinationen bør undgås.

Mulig mekanisme: Blokering af den urikosuriske effekt.

Effekt: Nedsat urikosurisk effekt af probenecid.

Methotrexat

Mulig mekanisme: Nedsat clearance af methotrexat.

Effekt: Øget risiko for methotrexat toksicitet (leukopeni, trombocytopeni, anæmi, nefrotoksicitet, slimhindeforandringer).

Kortikosteroider

Mulig mekanisme: Øget metabolisering af salicylater.

Effekt: Subterapeutisk plasmakoncentration af salicylat.

Nedtrapning eller seponering af kortikosteroidbehandlingen kan resultere i øget risiko for gastrointestinal blødning.

Sanseorganer

Acetazolamid

Mulig mekanisme: Øget koncentration af acetazolamid. Salicylatophobning i vævene.

Effekt: Acetazolamid-toksicitet (træthed, letargi, somnolens, konfusion, hyperchloræmisk metabolisk acidose). Salicylat-toksicitet (opkastning, takykardi, hyperpnø, konfusion).

Antiepileptika

Valproat

Mulig mekanisme: Acetylsalicylsyre ændrer binding og metabolisme for valproat.

Effekt: Valproat toksicitet (CNS depression, gastrointestinale gener).

Antiinfektiva

Rifampicin

Mekanisme: Induktion af CYP3A4 og dermed øget codein og morfin metabolisme.

Effekt: Mindsket analgetisk effekt.

Tetracykliner og flouroquinoloner

Mulig mekanisme: Magnesiumhydroxid mindsker absorptionen af tetracykliner og flouroquinoloner.

Effekt: Risiko for nedsat effekt af tetracykliner og flouroquinoloner.

Centralnervesystemet

Barbiturater, benzodiazepiner, hypnotika, anæstetimidler og centralt virkende muskelrelaksantia

Mulig mekanisme: Additiv CNS-hæmning og respirationsdepression ved samtidig brug af codein.

Effekt: CNS-hæmning og respirationsdepression.

Selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI)

Mulig mekanisme: Additiv gastrointestinal irritation.

Effekt: Øget risiko for gastrointestinal blødning.

Andre

Varicella vaccine

Mekanisme: Ukendt.

Effekt: Risiko for Reyes syndrom øges. Det anbefales at Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK" ikke indtages indtil seks uger efter varicella vaccinen (se pkt. 4.4).

Ginkgo Biloba

Mulig mekanisme: Ginkgo Biloba hæmmer blodpladernes aggregering.

Effekt: Øget risiko for blødning.

Alkohol

Mulig mekanisme: Additiv CNS-hæmning ved samtidig brug af codein.

Effekt: Øget risiko for sedation.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandinsyntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

NSAIDs hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for medfødte misdannelser i hjertet stiger fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære hos dyr, der har været eksponeret for en prostaglandinsyntesehæmmer under den organudviklende periode.

Graviditet

Tredje trimester:

Prostaglandinsyntesehæmmere er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

- kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
- renal dysfunktion som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

og ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
- hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Første og andet trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere bør kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten, og dosis bør være så lav og behandlingstiden så kort som muligt.

Amning

Må ikke anvendes, se pkt. 4.3.

Acetylsalicylsyre udskilles i modermælk. Mælk-plasmakoncentrationsratioen er 0,1-0,15.

Codein udskilles i modermælk.

Mælk-plasmakoncentrationsratioen er 1,5-2,2.

Codein må ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

Ved normale terapeutiske doser kan codein og dets aktive metabolit være til stede i mælk i meget lave koncentrationer, og det er ikke sandsynligt, at dette påvirker det ammede barn. Hvis patienten er en ultrahurtig CYP2D6-*metabolizer*, kan den aktive metabolit morfin imidlertid være til stede i højere koncentrationer i mælken, og i meget sjældne tilfælde kan dette medføre symptomer på opioidtoksicitet hos barnet, hvilket kan være dødeligt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Kodimagnyl Ikke-stoppende ”DAK” påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mere end 10 % af de behandlede vil opleve bivirkninger. De hyppigst forekommende bivirkninger er gastrointestinale gener.

Bivirkningerne er relaterede til dosis og behandlingsvarighed.

Frekvens	Meget almindelig (>1/10)	Almindelig (>1/100 og <1/10)	Ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100)	Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Meget sjælden (<1/10.000, inkl. enkeltstående rapporter)
Organklasse					
Undersøgelser	Forlænget blødningstid, hæmning af blodpladernes funktion.		Okkult blødning.	Forhøjede transaminase- og basisk fosfatase-værdier.	
Blod og lymfesystem		Øget blødnings-tendens.		Anæmi efter langvarig behandling, hæmolyse ved medfødt glucose-6-fosfat-dehydrogen-mangel.	Hypopro-trombinæmi efter høje doser, trombocyto-peni, neutropeni, eosinofili, agranulocytose og aplastisk anæmi.
Nervesystemet		Hovedpine.	Sløvhed, svimmelhed.	Intracerebral hæmorrhagi.	
Øre og labyrinth			Vertigo, tinnitus.	Dosisrelateret reversibelt tab af hørelsen.	
Luftveje, thorax og mediastinum		Bronkospasmer hos astmatikere.	Astma.	Dyspnø, respirations-depression.	
Mave-tarmkanalen	Abdominalsmarter, opstød, halsbrand.	Erytem og erosion i den øvre del af mave-tarmkanalen, kvalme, dyspepsi, opkastning, diarré. Obstipation.	Sår og blødning i den øvre del af mave-tarmkanalen, hæmatemese, melæna.	Svær blødning fra den øvre del af mave-tarmkanalen, perforation, kraftig gastrointestinal blødning.	Stomatitis, oesophagitis, sår i den nedre del af mave-tarmkanalen, strikturer, colitis, forværring af inflammatoriske tarm-sygdomme. Akut pancreatitis.
Nyrer og urinveje				Forstyrrelser i nyrefunktion.	Nefrotoksicitet
Hud og subkutan væv		Urticaria.	Udslæt, svedtendens.	Alvorlige hudreaktioner (angioødem ¹), allergisk vaskulit.	Purpura, erythema multiforme Stevens-Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom).

Frekvens	Meget almindelig (>1/10)	Almindelig (>1/100 og <1/10)	Ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100)	Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Meget sjælden (<1/10.000, inkl. enkeltstående rapporter)
Organklasse					
Metabolisme og ernæring				Hypoglykæmi.	Hypermagnesiæmi. Observeret efter langvarig anvendelse af magnesiumhydroxid hos patienter med nyresvækkelse.
Infektioner og parasitære sygdomme			Rhinitis.		
Vaskulære sygdomme				Hypotension.	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Træthed.		
Immunsystemet			Anafylaktiske reaktioner.		
Lever og galdeveje					Dosisrelateret mild, reversibel toksisk hepatitis i forbindelse med forskellige virale sygdomme (influenza A og B og varicella). Salicylater spiller muligvis en rolle i patogenesen ved Reye's syndrom hos børn.
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed.		Opstemthed.	Risiko for afhængighed.

¹Angioødem forekommer oftere hos allergikere.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen,
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk;
E-mail: dkma@dkma.dk.

4.9 Overdosering

Farlig dosis

Voksne: 150 mg/kg.

Børn: 100 mg/kg.

Symptomer

På grund af codein-indholdet: Bevidstløshed, respirationsinsufficiens, eventuelt respirationsstop.

Forgiftning giver myosis, kramper (særligt hos børn), opkast, døsighed, hududslæt, hævelser i ansigtet, kløe, respirationsdepression, cyanose og til sidst koma.

Respirationsdepression kan blive alvorlig, især hos børn. Få fatale tilfælde er rapporteret.

Mild kronisk salicylatforgiftning finder sædvanligvis kun sted efter langvarig indtagelse af høje doser. Symptomerne inkluderer: Svimmelhed, tinnitus, døvhed, vasodilatation, svedudbrud, kvalme og opkastning, hovedpine og konfusion.

Symptomerne på akut salicylatforgiftning er: Hyperventilation, feber, rastløshed, ketose, respiratorisk alkalose og metabolisk acidose. I svære tilfælde: kardiovaskulært kollaps, respirationssvigt og CNS-hæmning som kan føre til koma. Hos børn ses ofte sløvhed og metabolisk acidose. Alvorlig hypoglykæmi kan også forekomme.

Akut salicylatforgiftning (> 300 mg/kg) giver ofte anledning til akut nyreinsufficiens og doser over 500 mg/kg kan være dødelige.

Behandling

Ved akut codeinforgiftning er behandlingen symptomatisk evt. kombineret med antikonvulsiva og respirationsstimulerende terapi.

Antidot mod codein: Naloxon.

Ved akut oral salicylatforgiftning anbefales ventrikelaspiration. Gentagne doser aktivt kul kan indgives oralt hvis indtagelse af mere end 120 mg/kg mistænkes. Plasmasalicylatkoncentrationer skal måles 2 timer efter formodet indtagelse og igen 2 timer senere. Væske- og elektrolytterapi bør initieres med henblik på korrektion af acidose, hyperpyreksi, hypokaliæmi og dehydratio.

Alkalinisering af urinen, hæmodialyse og hæmoperfusion er alle effektive metoder til fjernelse af salicylat fra plasma.

Når plasma salicylat koncentrationen er højere end 700 mikrogram/ml er hæmodialyse velindiceret. Hos børn og ældre er grænsen lavere.

4.10 Udlevering

HX18: Pakninger indeholdende højst 10 stk.

HA18: Pakninger indeholdende højst 20 stk.

B: Ingen øvre grænse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 02 AJ 07. Opioider, opioider i kombination med non-opioide analgetika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Acetylsalicylsyre hæmmer via acetylering enzymet cyclooxygenase irreversibelt og påvirker såvel trombocytens som endotelcellens evne til at danne henholdsvis TxA_2 og PGI_2 . Med lave doser af acetylsalicylsyre er det muligt selektivt at blokere TxA_2 syntesen uden samtidig at blokere PGI_2 -produktionen.

Den analgetiske effekt er dosisafhængig. Effekten indsætter indenfor 30-60 minutter med maksimal effekt efter 2-4 timer. Virkningsvarigheden er 4-8 timer.

Acetylsalicylsyre har desuden antipyretisk virkning.

Codein er en svag centralt virkende opioid agonist (methylmorfin) med en analgetisk effekt sv.t. ca. 1/6 af morfin. Codein udøver sin virkning gennem μ -opioidreceptorer, selvom codein har lav affinitet til disse receptorer, og dets analgetiske virkning skyldes, at det omdannes til morfin. Effekten indsætter indenfor 30 - 60 minutter. Virkningsvarigheden er 4 - 8 timer. Codein fremkalder sjældent eufori, men har en respirationsdæmpende effekt på linje med morfin. Codein virker tillige hostestillende og obstiperende. Det er blevet påvist, at codein, især i kombination med andre analgetika som paracetamol, er virksomt ved akutte nociceptive smerter.

Magnesiumhydroxid virker syreneutraliserende og lakserende.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Acetylsalicylsyre bliver næsten fuldstændig absorberet. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 20 minutter. Biotilgængeligheden ligger omkring 70 % for acetylsalicylsyre, men dette tal varierer meget pga. den præsystemiske hydrolysering. En vurdering af acetylsalicylsyres biotilgængelighed som inhibitor for blodplade cyclooxygenase er imidlertid irrelevant, idet inhibering allerede foregår præhepatisk. Salicylsyres (SA) biotilgængelighed er 80 - 100 %. Codein absorberes ligeledes næsten fuldstændigt. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 1-2 timer. Biotilgængeligheden er ca. 50 % pga. stor *first pass* effekt.

Magnesiumhydroxid absorberes delvist (33 - 42 %).

Distribution

Acetylsalicylsyre fordeles vidt. Proteinbindingsgraden er høj (80-90 %). Salicylat passerer placenta.

Codein bindes ikke til plasmaproteiner. Passerer blod-hjernebarrieren og placenta. Ophobes ikke i kroppens væv.

Magnesium passerer placenta. Proteinbindingsgraden er lav (25-30 %).

Metabolisme

Acetylsalicylsyre hydrolyseres i nogen grad til den aktive metabolit salicylsyre allerede i tarmen. Efter absorption hydrolyseres acetylsalicylsyre til salicylsyre i lever og plasma.

Codein undergår hovedsageligt glucuronidering til codein-6-glucuronid. En mindre fraktion O-demetyleres til morfin. Denne proces katalyseres af CYP2D6, og er derfor underlagt genetisk polymorfisme. En anden mindre fraktion N-demetyleres til norcodein (katalyseret af CYP3A). Morfin er den væsentligste aktive metabolit, til trods for at kun ca. 10 % af en indgivet dosis omdannes hertil.

Elimination

Salicylsyre elimineres primært via hepatisk metabolisme. Ved indgift af doser under 325 mg acetylsalicylsyre er eliminationen en første-ordens reaktion, og plasma-halveringstiden for salicylsyre er 2-3 timer. Ved indgift af højere doser øges halveringstiden til 15-30 timer. En vis del salicylsyre udskilles uomdannet i urinen – fraktionen øges med stigende doser og stigende urin-pH.

Codein og metabolitterne udskilles primært i urinen (90 %) i uomdannede og konjugerede former.

Magnesium udskilles primært i urinen (3-5 %). En høj fraktion reabsorberes i de proximale tubuli. Eliminationshastigheden er direkte proportional med plasmakoncentrationen og GFR. Uabsorberet magnesium elimineres uomdannet i fæces.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data har ikke givet anledning til bemærkninger vedrørende anvendelsen af acetylsalicylsyre i lave doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Magnesiumstearat (E470b)
Kartoffelstivelse
Majsstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Hypromellose (E464)
Talcum (E553b)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Tabletbeholder (glas): 3 år.
Blister: 22 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Tabletbeholder (glas): Må ikke opbevares over 30 °C.
Blister: Må ikke opbevares over 25 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Tabletbeholder (glas).
Blister.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

8. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
07264
9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
14. december 1976
10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
17. januar 2019