

Fortamol – nyt kombinationsanalgetikum på det danske lægemiddelmarked

Fortamol er et nyt indregistreret kombinationsanalgetikum, som har været på det danske marked siden begyndelsen af sommeren 1996. Det indeholder 28,7 mg kodeinfosfathemihydrat (sv.t. 30 mg kodein) og 400 mg paracetamol per tablet. Det er således en længe ønsket kombination, som danske tandlæger indtil nu selv har måttet ordinere ved at udskrive kodein og paracetamol hver for sig og bede patienterne om selv at kombinere.

Vore nordiske kolleger har i mange år kunnet ordinere kombinationspræparater med kodein (typisk 30 mg/tablet) og paracetamol (typisk 500 mg/tablet). De bliver i Norge forhandlet under navnene: Paralgin Forte og Pinex Forte (1) og i Sverige som Citodon og Panocod (2). De har altid været meget populære analgetika.

Interessant nok har man også i Danmark produceret et kombinationspræparat af kodein og paracetamol på flere af landets sygehusapoteker under navnet Codipar, men dette præparat har aldrig været registreret til salg på de

almindelige apoteker – kun til brug på sygehusene (2). I Tabel 1 vises forbruget af svagere analgetika på Århus Kommunehospital gennem tre år. Måleenheden er $DDD \times 10^{-2}$, idet DDD betyder »definerede daglige doser«. Det bemærkes, at forbruget af kombinationen paracetamol-codein er steget fra 217 til 374 $DDD \times 10^{-2}$ fra 1990 til 1992, samtidig med at forbruget af Kodimagnyl er faldet tilsvarende (3).

Fortamol-tabletter

Fortamol indeholder 28,7 mg kodeinfosfathemihydrat og 400 mg paracetamol per tablet, altså en kombination af et centralt virkende (kodein) og et perifert virkende analgetikum (paracetamol) med god og sikker dokumenteret analgetisk virkning (4).

Kodeinfosfathemihydrat er kemisk set det samme som kodeinfosfat, som indgår i fx Kodimagnyl tabletter i en mængde af 10 mg per tablet. I Kodein-tabletter à 25 mg findes kodein sesquihydrat, som svarer til ca. 19 mg kodein (5).

Kodein

Kodein er kemisk set metylmorfin, idet der i position 3 på morfinmolekylet befinder sig en $-CH_3$ gruppe. Kodein absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen, og ca. 50 % metaboliseres i leveren (førstepassageeffekten). Halveringstiden er 2-3 timer, og det betyder, at den smertestillende effekt vil holde sig i ca. 4-5 timer.

I leveren vil kodein af enzymer demetyleres til morfin. Man regner med, at ca. 10 % af kodeinen omdannes til morfin, og at det er denne metabolisering, som i virkeligheden er årsagen til den smertestillende effekt. Kodein i sig selv kan nemlig ikke forbinde sig med opioidreceptorerne (4). Også norkodein (nor = *ohne Radikal*, idet metylgruppen i position 16 i morfinmolekylet fraspaltes), dannes. Både morfin og norkodein vil i leveren bindes til glukuronsyre, og denne kombination er vandopløselig og vil udskilles gennem nyrerne i urinen.

Mange undersøgelser har påpeget, at kodein skal op i doser på 50-100 mg for at virke analgetisk (3,4,6,7). De 10 mg kodein, som findes i fx Kodimagnyl eller Codyl regnes for at være uden effekt (5).

Paracetamol

Paracetamol (eng. *acetaminophen*) er fenacetins hovedmetabolit. Fenacetin, som tidligere var et meget populært håndkøbsanalgetikum, er i dag i Danmark forbudt pga. formodet mistanke om nyreskader. Paracetamol har gode analgetiske og antipyretiske egenskaber som acetylsalicylsyre. Nogle forskere mener også, at paracetamol har antiinflammatoriske egenskaber (8). Samme forskergruppe (9) mener i øvrigt også, at kombinationen af kodein og paracetamol ikke er bedre end paracetamol alene (Fig. 1).

Paracetamol formodes at virke både perifert og centralt. Den perifere virkning er ukendt, men mange mener, at

Tabel 1. Forbruget af svagere virkende analgetika på Århus Kommunehospital i perioden 1990-92. Måleenheden er: $DDD \times 10^{-2}$ (DDD=definerede daglige doser) (3).

Generisk navn	Administration	1990	1991	1992
Acetylsalicylsyre	Peroralt + rektalt	126	73	55
Acetylsalicylsyre komb. (Kodimagnyl tabl.)	Peroralt + rektalt	588	565	494
Diflunisal	Peroralt + rektalt	157	132	117
Paracetamol	Peroralt + rektalt	1958	2053	2099
Paracetamol-codein	Peroralt + rektalt	217	338	374
Codeinfosfat (Kodeintabl.)	Peroralt + rektalt	32	26	40

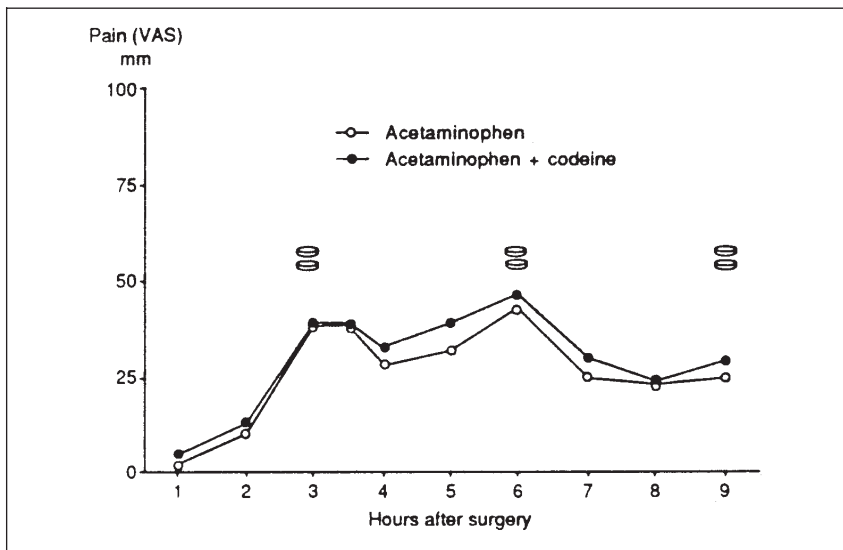


Fig. 1. I et dobbeltblindt overkrydsningsforsøg fik 24 patienter operativt fjernet den ene M3-inf. Postoperativt fik de som analgetikum (0,4 g paracetamol + 30 mg kodein per tablet) to tabletter tre, seks og ni timer efter indgrebet (mørke cirkler). Nogle uger senere fik de samme patienter fjernet M3-inf. i den anden side og fik denne gang som analgetikum (0,4 g paracetamol per tablet) to tabletter også tre, seks og ni timer efter indgrebet (lyse cirkler). Ordinataksen viser smerteintensiteten (VAS = visuel analog skala); abscisseaksen viser antal timer efter kirurgi. Undersøgelsen kan ikke påvise nogen analgetisk aktivitet af kodein (9).

den skyldes en neutralisering af aktive frie oxygen- og OH-radikaler, der frigøres i prostaglandinsyntesen (1,2). Den centrale virkning er ukendt.

Paracetamol absorberes næsten fuldstændigt efter peroral indgift, og maksimal plasmakoncentration nås efter 30-60 min. afhængigt af doseringsmåden. Brusetabletter har en hurtigere absorption end tabletter. Halveringstiden er 2-4 timer og virkningstiden 4-6 timer.

Paracetamol metaboliseres primært i leveren, hvor ca. 80% af en dosis omdannes til glukoronid og sulfat, som udskilles gennem nyrerne. Af resten vil størstedelen danne en toksisk metabolit, som dog hurtigt neutraliseres af glutathion i leveren. Ved overdosering (mere end 12 g på én gang) tømmes glutathiondepotet, og den toksiske metabolit kan ødelægge leveren i løbet af et par dage, medmindre patienten hurtigt kommer under behandling og får

tilført N-acetylcystein, som har en inaktiverende glutathionlignende virkemåde.

Fortamol

Dosis af Fortamol er til voksne 1-2 tabl. op til 4 x dagl. mod moderate til stærke smerter, fx postoperative smerter. Bivirkninger kan være forstoppelse, kvalme, døsighed og svedeture. Forgiftningssymptomer er set ved enkelt-doser af kodein over 300-600 mg (10-20 tabletter indtaget på én gang) og ved paracetamol over 7,5-10 g (18-25 tabletter på én gang). Der er ingen kendte risici ved anvendelse af Fortamol til gravide, men man anbefaler alligevel en vis tilbageholdenhed (5). Udskillelsen i modermælk er minimal, og terapeutiske doser vil ikke påvirke det ammende barn. Fortamol bør ikke anvendes til patienter med udtalte lever- eller nyreskader (6,7).

Litteratur

1. Vennerød AM, red. Norsk legemiddel-håndbok 1996-97 for helsepersonell. Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok I/S, 1996:740.
2. Hedstrand A-G, red. FASS. Stockholm: LINFO, Läkemedelsinformation, 1996:46.
3. Andreassen F, Jensen TS, Nielsen KØ. Rationel smertebehandling. Århus: Akademisk Forlag, 1994.
4. Goodman AG, editor. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990:485-521.
5. Kristensen MB, red. Lægemiddelkataloget 1996. København: Lægemiddelkataloget, 1996:322.
6. Reynolds JEF, editor Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 29th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989: 1298.
7. Kampmann JP, Gram LF, Hansen JM, Nielsen-Kudsk F, Schou JS, red. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag, 1994.
8. Skjeldbred P, Løkken P, Skoglund L. Postoperative administration of acetaminophen to reduce swelling and other inflammatory components. *Curr Ther Res* 1984; 35:377-85.
9. Skjeldbred P, Løkken P. Codeine added to paracetamol induced adverse effects but did not increase analgesia. *Br J Clin Pharmacol* 1982c; 14:439-45.

Jens Kølsten Petersen

Fortamol produceres af Weiders Farmasøytiske A/S, Oslo, og forhandles i Danmark af Kemifarma A/S, Naverland 3, 2600 Glostrup, tlf. 4343 0444.

Udl. B, foreløbigt intet tilskud. Pris for 20 tabl.: kr. 48,-, og for 100 tabl.: kr. 138,-. Der forventes senere et sygesikringstilskud på 50%.