

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Altermol 500 mg/30 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää parasetamolia 500 mg ja kodeiinifosfaattihemihydraattia 30 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 18 mg (ks. myös kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselinmuotoinen, litteä, viistoreunainen, päällystämätön tabletti (17,5 x 7 mm), jossa merkintä "PC2" toisella puolella ja jakouurre toisella puolella.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiherkkien kiputilojen hoito, kun pelkkä perifeerisesti vaikuttava kipulääke ei riitä.

Kodeiini on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille ja nuorille akuutin kohtalaisen kivun hoitoon silloin, kun kipua ei saada lievitettyä käyttämällä muita kipulääkkeitä, kuten parasetamolia tai ibuprofeinia, yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

1–2 tablettia 1–4 kertaa 24 tunnin aikana. Kodeiinin enimmäisvuorokausiannos ei saa ylittää 240 mg:a.

Pediatriset potilaat:

-12-vuotta täyttäneet nuoret:

Pediatristen 12–18-vuotiaiden annos perustuu ensisijaisesti kodeiinimäärään ja potilaan painoon. Suositeltu kodeiinin kerta-annos on 0,5–1 mg kodeiinia/kg enintään 4 kertaa vuorokaudessa.

Altermol-annos pitää sovittaa siten, ettei parasetamolin määrä ylitä 15 mg/kg/annos (enimmäisannos 60 mg/kg/vrk).

Koska Altermol-tablettia ei voi puolittaa, alle 34 kg painavia lapsia ei voida hoitaa ylittämättä parasetamolin enimmäissuositusannosta.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Kodeiinia ei saa käyttää alle 12-vuotiaille lapsille opioidimyrkytyksen riskin vuoksi, joka johtuu vaihtelevasta ja -ennakoimattomasta kodeiinien metaboloitumisesta morfiiniksi - (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Altermol-tablettien käytön vasta-aiheita ovat:

- sappitiehytspasmi
- yliherkkyys parasetamolille, kodeiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- kaikki pediatriiset potilaat (0–18-vuotiaat), joille tehdään nielurisojen ja/tai kitarisan poistoleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän vuoksi, koska valmisteen käyttöön liittyy lisääntynyt vakavien ja henkeä uhkaavien haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.4)
- imettävät naiset (ks. kohta 4.6)
- potilaat, joiden tiedetään olevan ultranopeita CYP2D6-metaboloijia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava akuutissa astmassa.

Varovaisuutta tulee noudattaa astmaa sairastavilla potilailla, jotka ovat yliherkkiä asetyylisalisyylihapolle, koska parasetamolin yhteydessä on raportoitu lieviä bronkospasmeja (ristireaktio).

Potilailla, joilla on glutationin puutos, kuten sepsis, parasetamolin käyttö voi lisätä metabolisen asidoosin riskiä.

Suuret annokset ja pitkäaikainen käyttö lisäävät riippuvuuden kehittymisen riskiä. Altermol-tabletteja ei pidä määrätä potilaille, joilla on taipumusta riippuvuuteen, sillä tällä potilasryhmällä on suurentunut riski käyttää ylisuuria annoksia keskushermostoon vaikuttavia kipulääkkeitä.

Ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden parasetamolia sisältävien kipulääkkeiden kanssa. Suositusannoksia suuremmat annokset lisäävät erittäin vakavan maksavaurion riskiä. Maksavaurion kliiniset oireet näkyvät yleensä vasta parin päivän kuluttua ja ovat yleensä voimakkaimmillaan 4–6 päivän kuluttua. Vastalääke pitää antaa mahdollisimman pian. Ks. myös kohta 4.9 Yliannostus.

CYP2D6-metabolia

Kodeiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymien välityksellä aktiiviseksi metabolitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymien vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta.

Arviot viittaavat siihen, että jopa 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin voimakas tai ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten ilmenemisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Nämä potilaat muuntavat kodeiinia morfiiniksi nopeasti, jolloin plasman morfiinipitoisuus on odotettua suurempi. On vielä tärkeämpää ottaa tämä huomioon, jos potilaalla on myös munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vakavissa tapauksissa potilaalla voi olla mahdollisesti henkeä uhkaavan ja erittäin harvoin kuolemaan johtavaan verenkierron tai hengityksen lamaantumiseen liittyviä oireita.

Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu seuraavassa:

Populaatio	Prevalenssi %
afrikkalaiset/etiopialaiset	29 %
afrikkalaiset/amerikkalaiset	3,4–6,5 %
aasialaiset	1,2–2 %
valkoihoiset	3,6–6,5 %
kreikkalaiset	6,0 %
unkarilaiset	1,9 %
pohjoiseurooppalaiset	1–2 %

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Altermol ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Altermol-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pieniin tehovaan annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsille

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän vuoksi tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu kodeiini on johtanut harvinaisiin, mutta henkeä uhkaaviin haittavaikutuksiin, jopa kuolemaan (ks. myös kohta 4.3). Kaikki lapset saivat kodeiiniannoksia, jotka olivat asianmukaisella annosalueella, mutta kuitenkin oli näyttöä siitä, että nämä lapset olivat joko ultranopeita tai tehokkaita metaboloijia kyvyltään muuntaa kodeiinia morfiiniksi.

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

Kodeiinin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vakavien sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa morfiinimyrkytyksen oireita.

Altermol-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Altermol-tablettien käyttöä seuraavien lääkeaineiden kanssa tulee välttää:

- kinidiini.

Altermol-tablettien käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa voi vaatia annoksen muuttamista:

- neuroleptit
- masennuslääkkeet
- varfariini
- entsyymi-induktorit, kuten tietyt epilepsialääkkeet (fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsipiini)
- rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- probenesidi
- metoklopramidi
- kolestyramiini
- kloramfenikoli.

Samanaikaista alkoholin käyttöä pitää välttää.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Kodeiini

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Kodeiinin vaikutus todennäköisesti perustuu sen O-demetylaatioon morfiiniksi CYP2D6-entsyymin välityksellä. Tätä bioaktivaatiota estävät tietyt lääkkeet, esim. kinidiini, terbinafiini, jotkut masennuslääkkeet ja neuroleptit jne. Tästä syystä nämä lääkkeet muuttavat kodeiinin vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus on dokumentoitu terveillä tutkimushenkilöillä ja/tai potilailla tehdyssä pilottitutkimuksissa.

Varsinaisia tutkimuksia ei ole tehty kinidiinillä, joka on erittäin vahva CYP2D6-inhibiittori, ja siksi kodeiinin ja kinidiinin samanaikaista käyttöä olisi vältettävä.

Neuroleptit ja masennuslääkkeet myös estävät CYP2D6-entsyymin toimintaa, mikä tarkoittaa, että kodeiinin ja näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi vaatia annoksen muuttamista.

Entsyymiä indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini, barbituraatit, useat epilepsialääkkeet, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) jne., voivat pienentää morfiinin pitoisuuksia plasmassa (ks. myös parasetamolin yhteisvaikutukset alla).

Parasetamoli

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Tutkimukset ovat osoittaneet, että *varfariinin* vaikutus voi voimistua parasetamolihoidon aikana. Vaikutus näyttää voimistuvan suuremmilla parasetamoliannoksilla, mutta sitä voi esiintyä jopa annoksilla 1,5–2,0 g parasetamolia päivässä vähintään 5–7 päivää. Satunnaisilla, normaaleilla parasetamoliannoksilla ei katsota olevan mitään vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Entsyymejä indusoivien aineiden, kuten tiettyjen epilepsialääkkeiden (*fenytoiini*, *fenobarbitaali*, *karbamatsipiini*), on osoitettu farmakokineettisissä tutkimuksissa vähentävän parasetamolin AUC-arvoa noin 60 %. Muiden entsyymejä indusoivien aineiden, esim. *rifampisiini* ja *mäkikuisma* (*Hypericum perforatum*), epäillään myös pienentävän parasetamolin pitoisuuksia. Lisäksi nämä aineet saattavat lisätä parasetamolin maksatoksisuutta ja lisätä ja nopeuttaa toksisten metaboliittien muodostumista. Siksi varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa käytössä entsyymi-induktoreiden kanssa.

Probenesidi lähes puolittaa parasetamolin puhdistuman estämällä sen glukuronidihappokonjugaation. Tämä todennäköisesti merkitsee sitä, että parasetamolin annos voidaan puolittaa käytettäessä sitä samanaikaisesti probenesidin kanssa.

Metoklopramidi voi lisätä parasetamolin imeytymisnopeutta, mutta näitä lääkkeitä voidaan käyttää samanaikaisesti. *Kolestyramiini* vähentää parasetamolin imeytymistä. Kolestyramiinia ei pidä antaa -tunnin - aikana Altermol-valmisteen nauttimisesta, jos tavoitteena on saada suurin analgeettinen vaikutus.

Parasetamoli voi vaikuttaa *kloramfenikolin* farmakokinetikkaan. Siksi kloramfenikolin pitoisuuden määrittäminen plasmassa on suositeltavaa tapauksessa, joissa käytetään samanaikaista kloramfenikoli-injektiohoitoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Parasetamoli:

Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa ei viittaa epämuodostumien aiheutumiseen eikä toksisuuteen sikiölle/vastasyntyneelle. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden

lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Kliinisesti tarvittaessa parasetamolia voidaan käyttää raskauden aikana; sitä olisi kuitenkin käytettävä pienimmällä vaikuttavalla annoksella ja lyhimmän mahdollisen ajan sekä mahdollisimman harvoin.

Kodeiini:

Varovaisuutta pitää noudattaa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Vastasyntyneiden vieroitusoireiden riski tulee ottaa huomioon pitkäaikaisen käytön yhteydessä raskauden aikana.

Imetys

Kodeiinin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Tavanomaisia hoitoannoksia käytettäessä rintamaidossa saattaa olla erittäin pieniä määriä kodeiinia ja sen aktiivista metaboliittia ja on epätodennäköistä, että tällä olisi haitallista vaikutusta imetettävään lapseen. Jos potilas on kuitenkin ultranopea CYP2D6-metaboloija, aktiivista metaboliittia morfiinia saattaa olla rintamaidossa, mikä erittäin harvinaisissa tapauksissa saattaa aiheuttaa imeväiselle opioidimyrkytyksen oireita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Altermol-hoito voi heikentää reaktiokykyä. Tämä tulee ottaa huomioon tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esimerkiksi autolla ajamisessa.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 15 % ihmisistä arvioidaan saavan haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä pääasiassa kodeiinin farmakologisiin vaikutuksiin. Haittavaikutukset ovat riippuvaisia annosmäärästä.

Alla olevassa taulukossa kaikki haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisyys	Yleiset ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$)
Elinjärjestelmä				
Immuuni-järjestelmä			Allerginen reaktio Angioödeema	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Ummetus			Haimatulehdus
Maksa ja sappi		Sappiteiden toimintahäiriö	Maksavaurio	
Iho ja ihonalainen kudος			Ekseema Nokkosihottuma	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys			
Tutkimukset			Suurentunut kreatiniinipitoisuus	

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vakavia ihoreaktioita.

Parasetamolin käytöstä johtuvia maksavauriota on esiintynyt alkoholin väärinkäytön yhteydessä. Munuaisvaurion riskiä ei voida täysin poissulkea pitkäaikaisessa käytössä.

Sappitiehäydyskinesiaa voi esiintyä potilailla, joilla on tähän taipumusta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tämän yhdistelmän yliannostuksen pääasialliset riskit ovat parasetamolien maksatoksiset vaikutukset ja kodeiinin hengitystä lamaava vaikutus.

Toksisuus:

Kaksi Altermol 500 mg/30 mg -tablettia 5-vuotiaalle ei aiheuttanut mitään oireita kun annettiin -lääkehiiltä. 20–30 Altermol 500 mg/30 mg -tablettia aikuisille aiheutti vaikean myrkytyksen.

Parasetamoli

Yliannostuksen seurauksena maksan konjugaatiokyky voi kyllästyä, jolloin suuri osa annoksesta metaboloituu oksidaation kautta. Jos glutationivarastot tyhjäntyvät, reaktiiviset metaboliitit sitoutuvat palautumattomasti maksasoluihin. Tämän vuoksi on erittäin tärkeää, että antidootihoito aloitetaan mahdollisimman pian, jolloin maksatoksisen annosten aiheuttama maksavaurio voidaan estää tai rajoittaa.

Yliannoksen jälkeen ja sitä seuraavina päivinä voi ilmetä mahakipuja, pahoinvointia ja oksentelua. Maksavaurion kliiniset oireet ilmaantuvat yleensä vasta parin päivän kuluttua ja ne ovat yleensä voimakkaimmillaan 4–6 päivän jälkeen. Munuaisvaurioita voi esiintyä. Haimatulehdusta ja toksista sydänlihaskvauriota, johon liittyy rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa, on raportoitu.

Toksisuus:

5 grammaa 24 tunnin aikana 3,5-vuotiaalle, 15–20 grammaa aikuisille, 10 grammaa alkoholistille aiheuttaa tappavan myrkytyksen. Toksinen annos lapsille ja aikuisille on yleensä > 140 mg/kg. Nälkiintyminen, nestehukka, entsyymi-induktioa aiheuttava lääkitys, kuten tietyt epilepsialääkkeet (fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini), rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) sekä krooninen runsas alkoholin kulutus ovat riskitekijöitä, ja pienikin yliannostus näissä olosuhteissa voi aiheuttaa selvän maksavaurion. Jopa subakuutti "terapeuttinen" yliannostus on johtanut vaikeaan myrkytykseen annoksilla 6 g/vrk viikon ajan, 20 grammaa 2–3 päivän ajan jne.

Hoito:

Maksan ja munuaisten toimintaa, verenhyytymistä, neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava tarkasti. Asetyylikysteiniini on vastalääke. Asetyylikysteiniinihoidon aloittaminen 8–10 tunnin sisällä Altermol-lääkkeen nauttimisesta antaa täydellisen maksavaurion suojan, mutta tämän aikarajan -jälkeen vastalääkkeen vaikutus vähenee. Asetyylikysteiniini saattaa kuitenkin antaa jonkinasteisen suojan jopa 10 tunnin kuluttua, mutta tällaisissa tapauksissa pitää antaa pitkäaikaista hoitoa. Asetyylikysteiniini vähentää myös kuolleisuutta tapauksessa, joissa parasetamoli on aiheuttanut maksavaurion. Maksan ja munuaisten vajaatoiminnan hoitoa tarvitaan usein tapauksissa, joissa tehokkaan vastalääkehoidon takaraja on ohitettu ja toksisia pitoisuuksia on todettu. Hemoperfuusio voi olla aiheellista erityisissä tilanteissa. Äärimmäisissä tapauksissa maksansiirto voi olla tarpeen.

Kodeiini

Tärkeimmät oireet ovat samantyyppisiä kuin morfiinimyrkytyksessä: tajunnan heikkeneminen, hengityksen lamaantuminen ja mioottiset pupillit.

Erityisesti lapsilla voi olla kouristuksia, ihon punoitusta ja kasvojen turvotusta. Suuremmilla annoksilla voi kehittyä hypoksia, hengityksen pysähtyminen, tajuttomuus, verenkierron toimintahäiriö ja keuhkopöhö.

Toksisuus:

Suuria yksilöllisiä eroja. Toleranssin kehittyminen. Pienet lapset ja iäkkäät ovat erityisen alttiita.

Letaaliannoksen aikuisille on arvioitu olevan (0,5–) 0,8–1 grammaa. 20 mg vauvoille (3 kg) 24 tunnin aikana aiheutti vaikean myrkytyksen.

30 mg 11-kuukauden ikäiselle aiheutti lievän myrkytyksen. Yli 5 mg/kg annokset lapsille voivat aiheuttaa vaikean hengityslaman. 640 mg aikuiselle aiheutti vaikean myrkytyksen.

Hoito:

Hoito on oireenmukaista ja pyrkii turvaamaan hengityksen. Naloksoni on vastalääke ja se auttaa hengityslamassa. Naloksoni ei kuitenkaan voi korvata hengityslaittehoitoa vaikeassa myrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kodeiini ja parasetamoli, ATC-koodi: N02AJ06

Altermol on yhdistelmäkipulääke, joka sisältää parasetamolia ja kodeiinia, jotka ovat kaksi eri vaikutusmekanismilla vaikuttavaa kipulääkettä. Parasetamoli on aniliinijohdannainen, jolla on kipua lievittävä vaikutus. Kipua lievittävä vaikutus todennäköisesti liittyy siihen, että parasetamolimolekyylillä voi siepata ja neutralisoida vapaita OH(-)- ja O(-)-radikaaleja, joita muodostuu esimerkiksi kudonvauriossa. Parasetamoli estää myös prostaglandiinisyntetaasientsyymiä keskushermostossa ja siten sen uskotaan lisäävän kipukynnystä. Parasetamoli estää heikosti prostaglandiinisynteesiä perifeerisissä kudoksissa.

Toisin kuin asetyyliisilyihappo, parasetamoli ei aiheuta ruoansulatuskavan ärsytystä eikä lisää verenvuototaipumusta.

Kodeiinin kipua lievittävät ominaisuudet perustuvat todennäköisesti sen vaikutukseen opiaattireseptoreihin keskushermostossa. Kipua lievittävä vaikutus saavutetaan ½–1 tunnin kuluttua, ja suurin vaikutus noin kahdessa tunnissa.

Kodeiini on keskushermostoon vaikuttava, heikko kipulääke. Kodeiini vaikuttaa μ -opioidi reseptorien kautta, vaikka kodeiinilla on heikko affiniteetti näihin reseptoreihin, ja sen kipua lievittävä vaikutus perustuu kodeiinin muuntumiseen morfiiniksi. Kodeiini, etenkin yhdessä muiden kipulääkkeiden kuten parasetamolien kanssa, on osoitettu tehokkaaksi akuutin nosiseptiivisen kivun lievityksessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Parasetamoli ja kodeiini imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa. Parasetamoli ja kodeiini erittyvät munuaisten kautta.

Parasetamolien puoliintumisaika terapeuttisilla annoksilla on noin 2–2,5 tuntia, ja se metaboloituu konjugoitumalla glukuronidiksi ja sulfaatiksi. Pieni osa metaboloituu myös hapettumalla ja sitoutuu glutationiin. Se erittyy kysteiniin ja merkaptohapon konjugaatteina.

Kodeiini metaboloituu pääasiassa glukuronidaation kautta. Kodeiinin vähäisempi metaboliareitti on O-demetylaatio morfiiniksi. Tätä metaboliavaihetta katalysoi CYP2D6-entsyymi. Vaikutus saattaa olla vähäisempi CYP2D6-entsyymin hitailla metaboloijilla johtuen liian hitaasta muuntumisesta morfiiniksi.

Kodeiinin puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia. Metabolian jälkeen se erittyy virtsaan pääasiassa kodeiini- ja norkodeiininjugaatteina sekä myös (noin 20 %) morfiinikonjugaattina ja vapaana kodeiinina.

Kodeiini

Erityiset potilasryhmät:

Hitaat ja ultranopeat CYP2D6-entsyymin metaboloijat

Kodeiini metaboloituu pääasiassa glukuronidisaation kautta, mutta pieni osa kodeiinista metaboloituu O-demetylaatioreitin kautta morfiiniksi. CYP2D6-entsyymi katalysoi tätä reaktiota. Noin 7 %:lla valkoihoisista puuttuu toiminnallinen CYP2D6-entsyymi geneettisistä syistä. Heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Vaikutus saattaa olla vähäisempi näillä henkilöillä johtuen liian hitaasta muuntumisesta morfiiniksi. Noin 1 % valkoihoisista on ultranopeita metaboloijia. Ultranopeilla metaboloijilla on yksi tai useita CYP2D6-entsyymin koodausgeenien duplikaatioita, ja siksi CYP2D6-entsyymin toiminta on huomattavasti suurentunut. Näillä henkilöillä plasman morfiinipitoisuus on suurentunut, kun heille annetaan kodeiinia, ja siksi riski saada morfiiniin liittyviä haittavaikutuksia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.6). Tämä on vieläkin tärkeämpää ottaa huomioon, jos potilaalla on myös munuaisten vajaatoimintaa, sillä se voi johtaa morfiini-6-glukuronidin, aktiivisen metaboliitin, lisääntyneeseen pitoisuuteen. CYP2D6-geenotyyppi voidaan määrittää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Relevantteja prekliinisiä turvallisuustietoja ei ole sen lisäksi, mitä on jo otettu huomioon tässä valmisteyhteenvedossa.

Parasetamoli

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Steariinihappo
Povidoni
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Talkki (E553b)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (A1/kirkas PVC): 10, 20, 50 ja 100 tablettia
HDPE-muovipurkki (valkoinen polyeteenipurkki): 100 ja 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32075

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen ensimmäinen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Altermol 500 mg/30 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller paracetamol 500 mg och kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 18 mg laktosmonohydrat (se även avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit till nästan vit, kapselformad, plan, fasad, odragerad tablett, 17,5 x 7 mm, präglad med "PC2" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opiodkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte är tillräcklig.

Kodein är indicerat för vuxna, ungdomar och barn äldre än 12 år för behandling av akut måttlig smärta, som inte anses kunna lindras av andra analgetika såsom paracetamol eller ibuprofen (enbart).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

1-2 tabletter 1-4 gånger per dygn. Den maximala dygnsdosen av kodein ska inte överskrida 240 mg.

Pediatrisk population:

Ungdomar från 12 år:

I den pediatrika populationen 12-18 år ska dosen primärt baseras på kodeinkomponenten och kroppsvikten. Rekommenderad singeldos av kodein är 0,5-1 mg kodein/kg, maximalt 4 gånger dagligen.

Dosen av Altermol justeras så att paracetamolkomponenten inte överstiger 15 mg/kg/dos (upp till 60 mg/kg/dag).

Eftersom Altermol tablett inte kan delas, kan barn som väger mindre än 34 kg inte behandlas utan att överskrida den maximala rekommenderade dosen paracetamol.

Barn under 12 år:

Kodein ska inte användas till barn under 12 år p.g.a. risken för morfinintoxikation beroende på den varierande och oförutsägbara metabolismen av kodein till morfin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Altermol är kontraindicerat vid:

- Gallväggspasm.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Till barn (0-18 år) 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).
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- 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.

Risk för beroendeutveckling föreligger vid höga doser och långvarig användning. Altermol 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 avsnitt 4.9 Överdoser.

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 avsnitt 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 %

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av kodein och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva kodein samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Postoperativ användning hos 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 erhöll kodeindoser inom lämpligt dosintervall. 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 förvärra symtomen på morfinintoxikation.

Altermol tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Altermol bör undvikas:

- kinidin.

Följande kombinationer med Altermol kan kräva dosjustering:

- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Warfarin
- Enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)
- Rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Probenecid
- Metoklopramid
- Kolestyramin
- Kloramfenikol

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Kodein

Farmakokinetiska interaktioner:

Effekten av kodein orsakas sannolikt av dess O-demetylering 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 CYP2D6 och kombinationen bör därför undvikas.

Neuroleptika och antidepressiva läkemedel har också en hämmande effekt på CYP2D6 vilket medför att kombinationerna kan kräva dosjustering.

Enzyminducerande läkemedel t.ex. rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, johannesört (*Hypericum perforatum*) m.fl. kan ge minskade plasmakoncentrationer av morfin (se även interaktion med paracetamol nedan).

Paracetamol

Farmakodynamiska interaktioner:

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

Farmakokinetiska interaktioner:

Enzyminducerande substanser, 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 kan dessa ämnen öka hepatotoxicitet av paracetamol p.g.a. ökad och snabbare bildning av toxiska metaboliter. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av enzyminducerande substanser.

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 ökas av *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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Paracetamol: En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildning, 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 ska ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Kodein: Bör användas med försiktighet under första trimestern. Vid långvarig behandling under graviditet bör risken för neonatal abstinens beaktas.

Amning:

Kodein är kontraindicerat 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 Altermol kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Cirka 15 % beräknas få biverkningar, vilka i huvudsak kan kopplas till den farmakologiska effekten av kodein. Biverkningarna är dosrelaterade.

I tabellen nedan är alla biverkningar klassificerade efter organsystem och frekvens.

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).

Frekvens	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Organsystem				
Immunsystemet			Allergisk reaktion Angioödem	
Magtarmkanalen	Illamående Förstoppning			Pankreatit
Lever och gallvägar		Gallvägsdys- kinesi	Leverskada	
Hud och subkutan vävnad			Exantem Urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet			
Undersökningar			Kreatinin- stegring	

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

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

Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

Gallvägsdyskinesi kan förekomma hos predisponerade 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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Toxicitet: 2 tabletter Altermol 500 mg/30 mg till 5-åring gav efter koltillförelse ej några symtom. 20-30 tabletter Altermol 500 mg/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 dyggen förekommer eventuellt buksmärtor, 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 manifesterad paracetamolinducerad leversvikt. Lever- och njursvikterapi 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, erytem 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) 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.

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: kodein och paracetamol, ATC-kod: N02AJ06.

Altermol 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 även enzymet prostaglandinsyntetas i CNS och torde därmed höja smärtröskeln. Paracetamol är en svag hämmare av prostaglandinsyntesen i perifer vävnad.

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

Kodein har centrala analgetiska egenskaper som förmodligen beror på dess opiatreceptor effekt på CNS. Analgetisk effekt erhålls efter ½-1 timme och maximal effekt inom ca två timmar.

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.

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. Det 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 p.g.a. 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. Denna reaktion katalyseras av enzymet CYP2D6. 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. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba 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 när de får kodein och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar (se även avsnitt 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.

Paracetamol

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, pregelatiniserad
Stearinsyra
Povidon
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Talk (E553b)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Al/klar PVC): 10, 20, 50 och 100 tabletter.
HDPE-burk (vit burk av polyeten): 100 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32075

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.10.2021