

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, kodeinille 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-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymien vajausa tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta.

Arviot viittaavat siihen, että jopa 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajausa. 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 pienin tehoava 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).

Leikkauksenjälkeinen 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 (fenytoini, fenobarbitaali, karbamatsepiini)
- 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 parasetamolihoitoa 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 glukuronidihappokongaation. 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* farmakokinetiikkaan. 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	Väsymys			
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.

Sappitiehytdyskinesiaa 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 parasetamolin maksatoksiset vaikutukset ja kodeiinien hengitystä lamaava vaikutus.

Toksisuus:

Kaksi Altermol 500 mg/30 mg -tablettia 5-vuotiaalle ei aiheuttanut mitään oireita kun annettiin –lääkehiltä. 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 tyhjentyvät, reaktiiviset metaboliitit sitoutuvat palautumattomasti maksasoluihin. Tämän vuoksi on erittäin tärkeää, että antidootihoito aloitetaan mahdollisimman pian, jolloin maksatoksisten 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-induktiota 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, verenhiyytymistä, 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 parasetamolimolekyyli 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 asetyylisalisyylihappo, 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 parasetamolin 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.

Parasetamolin 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-entsyymien 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-entsyymien koodausgeenien duplikaatioita, ja siksi CYP2D6-entsyymien 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-genotyyppi 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 pakkauskoot

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

15.08.2019