

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PARAMAX-COD tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää parasetamolia 500 mg ja kodeiinifosfaattihemihydraattia 30 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kapselimallinen, jakourteellinen tabletti, jonka pituus on 18 mm ja leveys 7,5 mm.
Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohtalaisen kivun tilapäinen lievitys.

Kodeiini on tarkoitettu yli 12-vuotiaille lapsille akuutin kohtalaisen kivun hoitoon silloin, kun kipua ei saada lievitettyä käyttämällä muita kipulääkkeitä, kuten parasetamolia tai ibuprofeiinia (yksinään).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille 1-2 tablettia joka 6. tunti, enintään 6 tabl./vrk.

Kodeiinia käytetään pienimmällä vaikuttavalla annoksella mahdollisimman lyhyen ajan. Annos voidaan ottaa enintään 4 kertaa vuorokaudessa vähintään 6 tunnin välein. Kodeiinin enimmäisvuorokausiannos ei saa ylittää 180 mg.

Toleranssin välttämiseksi lääkettä tulee ottaa vain tarvittaessa.

Hoitoa saa jatkaa enintään 3 vuorokautta. Jos kivunlievitys ei onnistu, potilasta/hoitajaa on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) kerta-annos on 1 tabletti ja annosten välin tulee olla vähintään 6 tuntia.

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaat lapset:

Yli 12-vuotiaille lapsille (> 40 kg) 1-2 tablettia joka 6. tunti, enintään 6 tabl./vrk.

Vähintään 12-vuotiaille lapsille kodeiinin suositusannos on 30-60 mg 6 tunnin välein tarvittaessa ja kodeiinin enimmäisannos on enintään 180 mg vuorokaudessa. Annos sovitetaan potilaan painon mukaan (0,5–1 mg/kg).

Alle 12-vuotiaat lapset:

Kodeiinia ei saa käyttää alle 12-vuotiaille lapsille kodeiinin vaihtelevan ja ennalta arvaamattoman morfiiniksi muuttumisen aiheuttaman opioidimyrkytyksen riskin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys parasetamolille, kodeiinille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle (ks. kohta 6.1). Hengitysvajaus, vaikea keuhkoastma, sappitiehyt-, virtsatie- tai suolistospasmi (ks. kohta 4.4).

Valmistetta ei tule käyttää

- kaikille pediatriisille potilaille (0–18-vuotiaille), joille tehdään nielurisojen poistoleikkaus ja/tai kitarisan poistoleikkaus obstruktiivisen uniapneaoireyhtymän vuoksi, koska valmisteen käyttöön liittyy lisääntynyt vakavien ja henkeä uhkaavien haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.4)”
- naisille imetyksen aikana (ks. kohta 4.6)
- potilaille, joiden tiedetään olevan ultranopeita CYP2D6-metaboloijia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava keuhkojen, maksan ja munuaisten toiminnanhäiriöissä (ks. kohdat 4.2 sekä 5.2).

Kipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa munuaisvaurioita, ns. analgeettisen nefropatian (katso kohta 4.8).

Pyroglutamiiniasidoosista johtuvaa suuren anionivajeen aiheuttamaa metabolista asidoosia (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) on raportoitu potilailla, joilla on vaikea sairaus, kuten vaikea munuaisten vajaatoiminta ja sepsis tai potilailla, jotka ovat aliravittuja tai, joilla on muita syitä glutationin puutteelle (esim. krooninen alkoholismi), ja joita on hoidettu pitkään parasetamolien terapeuttisella annoksella tai parasetamolien ja flukloksasilliinin yhdistelmällä. Jos epäillään pyroglutamiiniasidoosista johtuvaa HAGMA:aa, suositellaan parasetamolien käytön pikaista lopettamista ja potilaan tiivistä seuranta. Virtsan 5-oksoproliinin mittauksista voi olla hyötyä pyroglutamiiniasidoosin tunnistamisessa HAGMA:n taustalla olevaksi syyksi potilailla, joilla on useita riskitekijöitä.

Alkoholi aiheuttaa keskushermoston toiminnanvajautta ja altistaa hengitysvajaukselle; samanaikaista käyttöä opiaatteja sisältävien lääkkeiden kanssa on vältettävä.

Kodeiinia tulee käyttää varoen keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien, antipsykoottien tai anesteettien kanssa.

Morfiiniin verrattuna kodeiinin aiheuttama riippuvuusriski on pieni, mutta se on otettava huomioon.

Kodeiini ei suositelluilla annoksilla (< 200 mg/vrk) aiheuta euforiaa. Yliannosteltaessa euforian mahdollisuus, toleranssin kehittyminen ja riippuvuuden riski kasvaa. Potilaat, joilla on taipumusta keskushermostoon vaikuttavien aineiden väärinkäyttöön, voivat nauttia ylisuuria analgeettimääriä. Tämän johdosta kodeiinipitoisia aineita ei tule määrätä PKV-lääkkeiden väärinkäyttäjille.

Opiaatit supistavat GI-alueen ja virtsateiden sulkijalihaksia, ja saattavat aiheuttaa ummetusta, suolilaman tai virtsaretention. Valmistetta tulee käyttää varoen henkilöillä, joilla kallonsisäinen paine on kohonnut, on sappi- tai virtsakiviä, prostatahypertrofia, ummetusta tai atoninen rakko. Kodeiini saattaa pahentaa sappitie-, virtsatie- tai suolistospasmeja, joten valmistetta ei suositella käytettäväksi sappi- tai virtsatievaivojen tai koliikin hoitoon.

PARAMAX-COD voidaan kombinoida TULE-lääkkeisiin (NSAID), mutta yhdistelmähoitoa toisen opiaatin kanssa ei suositella opiaattien haittavaikutusriskin kasvun vuoksi.

Kuten muillekin opiaateille, kodeiinille kehittyy toleranssia ajan myötä. Hengityksen säätelyä lamaava vaikutus ei kuitenkaan muutu. Pitkäaikaista jatkuvaa hoitoa ei suositella (ks. kohta 4.2).

CYP2D6-metabolialla

Kodeiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi.

Jos potilaalla on tämän entsyymien vajausta tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajausta. 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 morfiinin pitoisuus on odotettua

suurempi.

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 % |
| Afroamerikkalaiset | 3,4–6,5 % |
| Aasialaiset | 1,2–2 % |
| Valkoihoiset | 3,6–6,5 % |
| Kreikkalaiset | 6,0 % |
| Unkarilaiset | 1,9 % |
| Pohjoiseurooppalaiset | 1–2 % |

Morfiinimyrkytystapaus terapeuttisilla kodeiiniannoksilla on raportoitu potilaalla, joka on ultranopea metaboloija. Tämä on erityisen tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalla on samanaikaisesti munuaisten vajaatoiminta. Imeväisellä on raportoitu kuolemaan johtanut morfiinimyrkytys tapauksessa, jossa äiti oli terapeuttisia annoksia kodeiinia saanut ultranopea metaboloija (ks. myös kohta 4.6).

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, kuolema mukaan lukien (ks. myös kohta 4.3). Kaikki lapset saivat kodeiiniannoksia, jotka olivat asianmukaisella annosalueella, mutta 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 keuhkoinfektoiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa morfiinimyrkytyksen oireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maksan mikrosomaalisista entsyymeistä CYP2E1 katalysoi parasetamolin metaboliaa ja CYP2D6 kodeiinin demetylaatiota morfiiniksi.

Alkoholi

Alkoholi lisää PARAMAX-CODin mahdollista hengitysdepressiovaikutusta sekä maksatoksisuutta.

CYP2E1-indusioijat ja probenesidi

CYP2E1-indusioijat, kuten isoniatsidi ja rifampisiini, sekä karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali, nopeuttavat parasetamolin metaboliaa ja saattavat lisätä sen maksatoksisuutta. Probenesidi hidastaa useiden parasetamolin metaboliittien eliminaatiota ja saattaa näin lisätä parasetamolin maksatoksisuutta.

CYP2D6-inhibiittorit

CYP2D6-inhibiittorit, kuten kinidiini, fluoksetiini ja muutamat neuroleptit vähentävät kodeiinin analgeettista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Metoklopramidi ja domperidoni

Metoklopramidi ja domperidoni saattavat nopeuttaa parasetamolin imeytymistä.

Varfariini

Sekä parasetamoli että kodeiini saattavat lisätä varfariinin antikoagulanttivaikutusta, jota tulee seurata, mikäli PARAMAX-COD:a käytetään pitkäaikaisesti (yli viikon).

Kolestyramiini

Kolestyramiini voi vähentää parasetamolin imeytymistä.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Muiden opiaattien tavoin kodeiini lisää annosriippuvaisesti keskushermostoa lamaavien lääkkeiden vaikutusta, kuten anesteettien, bentsodiatsepiinien, fentiatsiinien, sentraalisten relaksanttien ja alkoholin vaikutusta. Se voi muuttaa trisyklisten masennuslääkkeiden ja MAO-inhibiittoreiden vaikutusta.

Flukloksasilliini

Varovaisuutta on noudatettava, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, sillä samanaikaiseen saantiin on yhdistetty pyroglutaamiiniasidoosista johtuva suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi etenkin niillä potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Parasetamoli: Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa ei viittaa epämuodostumien aiheutumiseen eikä toksisuuteen sikiölle/vastasynntyneelle. 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: Neonataalistien vierotusoireiden riski tulee ottaa huomioon pitkäaikaisen käytön yhteydessä raskauden aikana. Parasetamolia ja kodeiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta suositellaan raskauden aikana vain tilapäiseen käyttöön mahdollisimman pieninä annoksina. Kodeiini saattaa aiheuttaa hengityselinten kehityshäiriöitä ja synnytyksen yhteydessä suurina annoksina käytettynä vastasyntyneelle hengityslamaa (ks. kohta 5.3).

Imetys

PARAMAX-COD valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Parasetamoli: Parasetamoli erittyy äidinmaitoon, mutta käytettäessä terapeuttisia annoksia vaikutus lapseen on epätodennäköinen.

Kodeiini: Kodeiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana (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

PARAMAX-COD voi haitata suorituskyyä liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa tehtävissä.

4.8 Haittavaikutukset

Suosittelua annostusta noudatettaessa haittavaikutukset ovat vähäisiä. Kodeiinin haittavaikutusten esiintymistodennäköisyys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta. Parasetamolin on raportoitu aiheuttaneen myös annosriippumatonta anafylaksiaa, tosin erittäin harvoin. Pitkäaikainen kipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa nefropatian mukaanlukien papillaarisen nekroosin ja

interstitiaaliseen nefriittiin (ns. analgeettinefropatia).

Haittavaikutusten esittelyssä käytetään seuraavaa yleisyysjakoa:

- 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)

Veri ja imukudos

hyvin harvinainen: trombosytopenia

tuntematon: agranulosytoosi, pansytopenia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

tuntematon: suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi

Hermosto

yleinen: väsymys, heikotus

harvinainen: päänsärky, sekavuus

Silmät

harvinainen: mioosi

Sydän

hyvin harvinainen: bradykardia

Verisuonisto

hyvin harvinainen: perifeerinen vasodilataatio ja hypotonia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleinen: yskänärstyksen esto

harvinainen: hengityslama

hyvin harvinainen: apnea

Ruoansulatuselimistö

yleinen: ummetus

melko harvinainen: pahoinvointi, mahakipu ja oksentaminen

Munuaiset ja virtsatiet

harvinainen: virtsaretentio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

harvinainen: allergiset reaktiot, kuten urtikaria ja ihon punoitus ja lämmön nousu

hyvin harvinainen: hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita

Maksa ja sappi

harvinainen: maksaentsyymien nousu, sappitiehytspasmi

hyvin harvinainen: palautumaton maksavaurio, fataali maksavaurio, ikterus

Psyykkiset häiriöt

harvinainen: mielialan muutokset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi

Pyroglutamiiniasidoosista johtuvia suuren anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin tapauksia on havaittu potilailla, joilla on parasetamolin käyttöön liittyviä riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Näiden potilaiden alhaisten glutationipitoisuuksien seurauksena voi esiintyä pyroglutaamista asidoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Parasetamoli metaboloituu maksassa glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi (ks. kohta 5.2). Parasetamolin yliannostuksessa, kun nämä metaboliaritit kyllästyvät, parasetamolista muodostuu toksinen metaboliitti. Glutationi inaktivoi tätä metaboliittia. Asetyylikysteini taas lisää maksan glutationivarastoja ja vähentää palautumattoman maksavaurion mahdollisuutta. Maksavauriota todennäköisesti aiheuttava parasetamoliannos on 150 mg/kg (aikuisilla 10 g).

Oireet

Parasetamolin yliannostuksen ensioireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu. Maksavaurion kliiniset oireet nähdään ja maksaentsyymitasot nousevat vasta muutaman päivän kuluttua. Methemoglobinemia aiheuttaa syanoosia. Maksavaurion lisäksi saattaa kehittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Kodeiiniyliannostuksen vakavin haitta on hengityslama, joka tajunnan tason aletessa voimistuu. Muut oireet ovat yleensä palautuvia: ummetus, virtsaamisvaikeus, sappikipu, mielialan vaihtelut, levottomuus, mioosi, väsymys ja mahdollisesti rytmihäiriöt.

Hoito

Hoitona heti yliannostuksen jälkeen on mahantyhjennys ja aktiivihieien käyttö. Jos nautittu parasetamoliannos on yli 125 mg/kg, tai parasetamolipitoisuus ylittää arvon: 1350 µmol/l 4 tunnin, 990 µmol/l 6 tunnin tai 660 µmol/l 9 tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta, tulee asetyylikysteinihoito aloittaa mahdollisimman pian. Alkoholistella ja potilailla, jotka käyttävät yksinomaan maksan kautta metaboloituvia lääkkeitä, alempia pitoisuusrajoja tulee käyttää. Asetyylikysteiniin laimennetaan 5 % glukoosiin ja sitä infusoidaan ensin 150 mg/kg 15 minuutissa, jatkossa 50 mg/kg 5 tunnissa ja 100 mg/kg 16 tunnissa.

Suun kautta: Vaihtoehtoisesti voidaan asetyylikysteiniin antaa oraalisestikin: aluksi 140 mg/kg, sen jälkeen 70 mg/kg joka 4. tunti. Jos asetyylikysteiniin annetaan suun kautta, ei samanaikaisesti pidä antaa lääkehiiltä.

Asetyylikysteinihoidosta voi olla hyötyä vielä 24 - 72 tuntia yliannoksen oton jälkeenkin. Kodeiinin yliannostuksen hoito on pääasiassa oireenmukaista: hengityksen turvaaminen, hapetus ja nesteytys. Mahahuuhdeltu auttaa vielä tuntienkin kuluttua, sillä kodeiini hidastaa mahalaukun tyhjenemistä. Epäiltäessä yli 500 mg:n kodeiiniannosta voidaan joutua harkitsemaan opiaattiantagonistin kuten naloksonin antamista.

Maksan ja munuaisten toimintaa sekä veren hyytymiskykyä, neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava laboratoriotekoin.

PARAMAX-CODin yliannostuksessa on syytä konsultoida Myrkytystietokeskusta puh. 0800 147 111.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kodeiinin yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: N02AJ06

PARAMAX-COD sisältää parasetamolia ja kodeiinia, joilla on perifeerinen ja sentraalinen vaikutus. Parasetamolilla on samankaltainen analgeettinen ja antipyreettinen vaikutus kuin salisylaateilla. Sillä on kuitenkin vain heikko anti-inflammatorinen vaikutus, koska se ei estä perifeeristä prostaglandiinisynteesiä. Parasetamoli ei vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä vuotoaikaan. Se ei ärsytä vatsaa ja asetyylisalisyylihapolle yliherkät potilaat ja mahahaavapotilaat sietävät yleensä parasetamolia.

Kodeiini on keskushermostoon vaikuttava heikko kipulääke. Kodeiini vaikuttaa μ -opioidireseptorien kautta, vaikka kodeiinilla on heikko affiniteetti näihin reseptoreihin ja sen kipua lievittävä vaikutus perustuu kodeiinin muuntumiseen morfiiniksi. Kodeiini on osoitettu tehokkaaksi akuutin nosiseptiivisen kivun lievityksessä erityisesti silloin, kun sitä käytetään yhdessä muiden kipulääkkeiden, kuten parasetamolin, kanssa.

Parasetamoli-kodeiini -yhdistelmävalmiste on tarkoitettu ei-tulehduksellisen, kuten post-operatiivisen, post-traumaattisen, neuropaattisen tai nosiseptiivisen kivun tilapäiseen lievitykseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Parasetamoli ja kodeiini imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) GI-kanavasta.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnissa, analgeettinen vaikutus ilmenee ½-1 tunnin kuluttua ja maksimaalinen teho n. 2 tunnin kuluttua.

Jakaantuminen

Parasetamoli jakaantuu varsin tasaisesti elimistön nesteisiin ja sitoutuu heikosti plasman proteiineihin (< 20 %).

Kodeiinin sitoutuminen proteiineihin on kliinisesti merkityksetöntä (<10 %).

Keskimääräinen jakaantumistilavuus parasetamolilla on 0.9 l/kg ja kodeiinilla 3,5 l/kg.

Metabolia

Parasetamoli metaboloituu lähes täydellisesti (> 95 %) maksassa pääasiassa glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi (yhteensä n. 90 %). Pieni osa (< 5 %) metaboloituu CYP2E1-entsyymin katalysoimana. Tämän reitin välivaiheessa syntyy toksista N-asetyyli-p-bentsokinoni-imiiniä, joka normaalisti sidotaan glutationilla ja eritetään elimistöstä kysteiini- ja merkaptuurikonjugaatteina (ks. kohta 4.9).

Kodeiinilla on suuri ja vaihteleva ensikierron metabolia (20 – 40 %). Se metaboloituu osittain (40 %) maksassa O-demetylaation kautta, CYP2D6:n ja DB1:n katalysoimana (ks. kohta 4.5) morfiiniksi (10 - 15 % annoksesta) ja N-demetylaation kautta norkodeiiniksi (15 - 25 % annoksesta).

Eliminaatio

Parasetamolin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 2,3 tuntia. Metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Vaikeassa munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa metabolia ja metaboliittien eliminaatio ovat hidastuneet (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kodeiinin näennäinen puoliintumisaika plasmassa on 2,5 - 3,5 tuntia. Erittyminen tapahtuu pääasiassa (85 % annoksesta) munuaisten kautta muuttumattomana (< 10 %) ja konjugoituneena (n. 50 %) kodeiinina, sekä norkodeiini- ja morfiinikonjugaatteina. Myös erittymistä konjugaatteina sapen kautta tapahtuu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla parasetamoli on pitkäaikaisaltistuksessa aiheuttanut muutoksia veren kuvassa sekä maksan ja munuaisten parenkyymivaurioita. Kynnysannokset vaurioille ovat kymmeniä kertoja suurempia kuin kliinisesti käytettävät annokset. Parasetamolia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi pitkiä aikoja (yli kuukausia). Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa. Eläinkokeiden perusteella parasetamoli ei ole genotoksinen, teratogeeninen tai karsinogeeninen, mutta opiaattien kuten kodeiinin raskauden aikainen käyttö varsinkin suurina annoksina voi hidastaa sikiön kehitystä ja aiheuttaa hengityselinten kehityshäiriöitä. Molemmat läpäisevät istukan ja erittyvät äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa
povidoni
steariinihappo
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30, 50 ja 100 tablettia tablettipurkissa (purkki HD-PE muovia ja suljin LD-PE muovia)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Puh: (03) 615 600

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18882

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.8.2004/10.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.01.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PARAMAX-COD tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller paracetamol 500 mg och kodeinfosfathemihydrat 30 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, kapselformad tablett med brytskåra. Längden är 18,0 mm och bredden 7,5 mm.

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

Tillfällig lindring av måttlig smärta.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För vuxna 1–2 tabletter var 6:e timme, högst 6 tabl./dygn.

Kodein används med den minsta effektiva dosen under en möjligast kort tid. Dosen kan tas högst 4 gånger per dygn med minst 6 timmars intervall. Den högsta tillåtna dygnsdosen kodein får inte överskrida 180 mg.

För att undvika högre tolerans ska läkemedlet tas endast vid behov.

Behandlingstiden ska begränsas till 3 dagar och om ingen effektiv smärtlindring erhållits ska patienten/vårdtagaren uppmanas att kontakta läkare. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är engångsdosen 1 tablett med ett intervall på minst 6 timmar mellan doserna.

Pediatrisk population

Barn i åldern 12 år till 18 år:

För barn över 12 år (> 40 kg) 1–2 tabletter var 6:e timme, högst 6 tabl./dygn.

Den rekommenderade kodeindosen för barn som är minst 12 år gamla ska vara 30-60 mg var 6:e timme vid behov, upp till en maximal dos på 180 mg kodein per dygn. Dosen baseras på kroppsvikten (0,5–1 mg/kg).

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 avsnitten 4.3 och 4.4).

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paracetamol, kodein eller något hjälpämne som ingår i preparatet (se avsnitt 6.1). Andningssvikt, svår bronkialastma, gallgångs-, urinvägs- eller tarmspasm (se avsnitt 4.4).

Preparatet bör inte användas

- för 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),
- för ammande kvinnor (se avsnitt 4.6),
- för patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid funktionsstörningar i lungor, lever och njurar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Långvarig användning av analgetika kan orsaka njurskador, så kallad analgetisk nefropati (se avsnitt 4.8).

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Alkohol orsakar funktionsstörningar i centrala nervsystemet och utgör en predisponerande faktor för andningssvikt. Samtidig användning av läkemedel som innehåller opiater bör undvikas.

Kodein bör användas med försiktighet tillsammans med centraldepressiva läkemedel såsom bensodiazepin, antipsykotika eller anestetika.

Jämfört med morfin är risken för beroende liten hos kodein, men ska trots detta beaktas.

Kodein orsakar inte eufori med de rekommenderade doserna (< 200 mg/dygn). Vid överdosering föreligger en ökad risk för eufori och utveckling av tolerans samt en ökad risk för beroende. Patienter som har en benägenhet att missbruka preparat som stimulerar det centrala nervsystemet kan inta alltför stora mängder analgetika. Av denna anledning ska preparat som innehåller kodein inte ordineras till missbrukare av HCl-läkemedel (huvudsakligen på centrala nervsystemet inverkan läkemedel).

Opiater har en sammandragande verkan på ringmuskulerna i det gastrointestinala området och i urinvägarna, och kan orsaka förstoppning, paralytiskt ileus eller urinretention. Preparatet bör användas med försiktighet hos personer med intrakraniell tryckökning, gallsten eller njursten, prostatahypertrofi, förstoppning eller atonisk blåsa. Kodein kan förvärra gallvägs-, urinvägs- eller tarmspasmer. Därför rekommenderas preparatet inte för användning mot gallvägs- eller urinvägsbesvär eller behandling av kolik.

PARAMAX-COD kan kombineras med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (*Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID), men kombinationsbehandlingar med andra opiater rekommenderas inte på grund av den ökade risken för biverkningar av opiater.

Precis som för andra opiater utvecklas med tiden tolerans mot kodein. Den dämpande effekten på respirationsregleringen ändras emellertid inte. Långvarig kontinuerlig behandling rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

CYP2D6 metabolism

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att upp till 7% av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för

morfinrelaterade biverkningar även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. 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 % |

Ett fall av morfinintoxikation vid terapeutiska kodeindoser har rapporterats hos en patient med ultrasnabb metabolism. Detta är särskilt viktigt att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion. Ett fall av letal morfinintoxikation hos ett ammat spädbarn har också rapporterats, där modern var ultrasnabb metaboliserare och erhöll terapeutiska doser av kodein (se även avsnitt 4.6)

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos leverns mikrosomala enzymer katalyserar CYP2E1 paracetamolets metabolism, medan CYP2D6 katalyserar kodeinets demetylering till morfin.

Alkohol

Alkohol ökar den eventuella andningsdepressionseffekten och levertoxiciteten hos PARAMAX-COD.

CYP2E1-inducerare och probenesid

CYP2E1-inducerare, såsom isoniazid och rifampicin, samt karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, snabbar på metabolismen hos paracetamol och kan öka dess levertoxicitet. Probenesid gör elimineringstakten långsammare hos de flesta metaboliterna i paracetamol och kan därför öka levertoxiciteten för paracetamol.

CYP2D6-inhibitorer

CYP2D6-inhibitorer, såsom kinidin, fluoxetin och vissa neuroleptika, minskar kodeinets analgetiska effekt (se avsnitt 5.2).

Metoklopramid och domperidon

Metoklopramid och domperidon kan snabba på absorptionshastigheten för paracetamol.

Warfarin

Såväl paracetamol som kodein kan öka antikoagulanteffekten av warfarin. Detta bör följas upp om PARAMAX-COD används under en längre tid (mer än en vecka).

Kolestyramin

Kolestyramin kan minska absorptionen av paracetamol.

Centraldepressiva läkemedel

I likhet med andra opiater ökar kodeinet effekten av centraldepressiva läkemedel i proportion till doseringen, vilket innebär ökad effekt av anestetika, bensodiazepin, fentiazin, centrala muskelavslappnande medel och alkohol. Kodein kan även ändra på effekten av tricykliska antidepressiva läkemedel och MAO-hämmare (monoaminoxidas hämmare).

Flukloxacillin

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

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: Risken för neonatala abstinenssymptom bör beaktas vid långvarig användning under graviditeten. Kombinationspreparat som innehåller paracetamol och kodein rekommenderas under graviditeten endast för tillfälligt bruk i möjligast små doser. Kodein kan orsaka utvecklingsstörningar i andningsorganen och i samband med förlossningen kan nyfödda spädbarn drabbas av respiratorisk depression, om kodein används i stora doser (se avsnitt 5.3).

Amning

PARAMAX-COD ska inte användas under amning.

Paracetamol: Paracetamol passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Kodein: Kodein ska inte användas under amning (se avsnitt 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

PARAMAX-COD kan hämma prestationsförmågan i trafiken och i uppgifter som kräver koncentration.

4.8 Biverkningar

Om den rekommenderade doseringen följs, är biverkningarna begränsade. Sannolikheten för att biverkningar av kodein förekommer och biverkningarnas svårighetsgrad beror på doseringen. Paracetamol har även rapporterats orsaka dosoberoende anafylaxi, även om detta förekommer mycket

sällan. Långvarig användning av analgetika kan orsaka nefropati, inklusive papillär nekros och interstitiell nefrit (så kallad analgetisk nefropati).

I beskrivningen av biverkningar tillämpas följande förekomstfrekvens:

- 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)

Blodet och lymfsystemet

mycket sällsynt: trombocytopeni

ingen känd frekvens: agranulocytos, pancytopeni

Metabolism och nutrition

ingen känd frekvens: metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

Nervsystemet

vanliga: trötthet, svaghet

sällsynta: huvudvärk, förvirring

Ögon

sällsynt: mios

Hjärta

mycket sällsynt: bradykardi

Blodkärl

mycket sällsynta: perifer vasodilatation och hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

vanlig: dämpade hostretningar

sällsynt: andningsdepression

mycket sällsynt: apné

Magtarmkanalen

vanlig: förstoppning

mindre vanliga: illamående, magsmärta och kräkningar

Njurar och urinvägar

sällsynt: urinretention

Allmänna symptom och symptom som fastställs vid administreringsstället

sällsynta: allergiska reaktioner, såsom urtikaria, hudrodnad och förhöjd kroppstemperatur

mycket sällsynta: allvarliga hudreaktioner har mycket sällan rapporterats

Lever och gallvägar

sällsynta: förhöjning av leverenzym, gallvägsspasm

mycket sällsynta: irreversibel leverskada, fatal leverskada, gulsot

Psykiska störningar

sällsynta: humörförändringar

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabolisk acidos på grund av högt anjongap

Metabolisk acidos på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidos har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-relaterad acidos kan uppstå till följd av låga nivåer av glutatation hos dessa 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

Paracetamol metaboliseras i levern till glukuronid- och sulfatkonjugater (se avsnitt 5.2). Vid överdosering av paracetamol och då dessa metabolismvägar mättas bildar paracetamolet en toxisk metabolit. Glutation inaktiverar denna metabolit. Acetylcystein höjer däremot leverns glutatondepåer och minskar sannolikheten för irreversibel leverskada.

Paracetamoldoser på 150 mg/kg (hos vuxna 10 g) orsakar sannolikt leverskada.

Symptom

De första symptomen på överdosering av paracetamol är illamående, kräkningar och magont. Först efter några dagar framträder de kliniska symptomen på leverskada, samtidigt som leverenzymnivåerna höjs. Methemoglobinemi förorsakar cyanos. Utöver leverskada kan patienten få akut nedsatt njurfunktion.

Den allvarligaste biverkningen av en överdos kodein är respiratorisk depression, som förstärks i takt med att medvetandet sjunker. Övriga symptom är i allmänhet reversibla: förstoppning, urineringsbesvär, gallsmärta, humörsvängningar, oro, mios, trötthet och eventuellt rytmstörningar.

Behandling

Behandlingsformen omedelbart efter en överdos är ventrikelsköljning (magpumpning) och användning av medicinskt kol. Om den intagna dosen paracetamol är över 125 mg/kg, eller om paracetamolhalten överskrider följande värden: 1350 µmol/l efter 4 timmar, 990 µmol/l efter 6 timmar eller 660 µmol/l efter 9 timmar från det att läkemedlet intagits, bör acetylcysteinbehandlingen inledas så fort som möjligt. Hos alkoholister och patienter som använder läkemedel som metaboliseras enbart via levern bör lägre koncentrationsgränser tillämpas. Acetylcystein späds ut i 5 % glukos och infuseras först med en dos på 150 mg/kg på 15 minuter, därefter 50 mg/kg på 5 timmar och sedan 100 mg/kg på 16 timmar.

Oral användning: Alternativt kan acetylcystein administreras även oralt: först 140 mg/kg, därefter 70 mg/kg var 4:e timme. Om acetylcystein administreras oralt, ska medicinskt kol inte administreras samtidigt.

Patienten kan fortfarande ha nytta av en acetylcysteinbehandling 24–72 timmar efter en överdos.

Behandlingen vid överdosering av kodein är i huvudsak symptomatisk: säkerställ andning, ge syrgas, ge vätsketerapi. Ventrikelsköljning (magpumpning) hjälper fortfarande efter flera timmar, eftersom kodeinet gör att magsäcken töms långsammare. Vid misstanke om en kodeindos på över 500 mg kan man vara tvungen att överväga administrering av en opiatantagonist såsom naloxon.

Leverns och njurarnas funktion och blodets koaguleringsförmåga samt vätske- och elektrolytbalansen ska följas upp genom laboratorieprover.

Vid överdosering av PARAMAX-COD är det lönt att konsultera Giftinformationscentralen, tfn 0800 147 111.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationspreparat med kodein, ATC-kod: N02AJ06

PARAMAX-COD innehåller paracetamol och kodein, som har en perifer och central effekt. Paracetamol har en analgetisk och antipyretisk effekt som motsvarar effekten hos salicylater. Läkemedlet har emellertid endast en svag anti-inflammatorisk effekt, eftersom det inte fungerar som prostaglandinsynteshämmare med perifer verkningsmekanism. Paracetamol påverkar inte trombocytaggregationen och inte heller blödningstiden. Läkemedlet irriterar inte magen. Patienter som är överkänsliga för acetylsalicylsyra och magsårspatienter tolererar i allmänhet paracetamol. 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 visat sig vara effektivt vid akut nociceptiv smärta.

Kombinationspreparat med paracetamol och kodein är avsedda för tillfällig lindring av icke-inflammatorisk smärta, så som postoperativ, posttraumatisk, neuropatisk eller nociceptiv smärta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paracetamol och kodein absorberas snabbt och nästan fullständigt (> 90 %) ur den gastrointestinala kanalen. Maximal plasmakoncentration uppnås på en timme, och den analgetiska effekten uppstår efter ½–1 timme och maximal effekt efter cirka 2 timmar.

Distribution

Paracetamol distribueras relativt jämnt i kroppens vätskor, men binds till plasmaproteiner endast i liten utsträckning (< 20 %).

Kodeinets bindning med proteiner är kliniskt betydelselöst (<10 %).

Den genomsnittliga distributionsvolymen för paracetamol är 0,9 l/kg och för kodein 3,5 l/kg.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras nästan fullständigt (> 95 %) i levern, och bildar i huvudsak glukuronid- och sulfatkonjugater (sammanlagt cirka 90 %). En liten andel (< 5 %) metaboliseras via katalysering av CYP2E1-enzymet. I mellanfasen av denna metaboliseringsväg uppstår toxiskt N-acetyl-p-bensokinonimin, som normalt binds upp genom glutation och utsöndras ur kroppen i form av cystein- och merkaptopurinkonjugat (se avsnitt 4.9).

Kodein har en omfattande och varierande förstapassagemetabolism (20–40 %). Kodeinet metaboliseras delvis (40 %) i levern genom O-demetylering, via katalysering av CYP2D6 och DB1 (se avsnitt 4.5), och omvandlas till morfin (10–15 % av dosen), samt genom N-demetylering, vilket omvandlas till norkodein (15–25 % av dosen).

Eliminering

Paracetamolets genomsnittliga halveringstid i plasma är 2,3 timmar. Metaboliterna utsöndras nästan uteslutande genom njurarna. Vid svårt nedsatt njur- eller leverfunktion har metabolismen och elimineringen av metaboliter blivit långsammare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kodeinets skenbara halveringstid i plasma är 2,5–3,5 timmar. Utsöndringen sker i huvudsak (85 % av dosen) via njurarna i form av oförändrat (< 10 %) och konjugerat (ca 50 %) kodein, samt i form av norkodein- och morfinkonjugat. Utsöndring via gallan i form av konjugat sker också.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid långtidsexponering hos möss och råttor har paracetamol orsakat förändringar i blodvärdena samt parenkymsskador på lever och njurar. Tröskelvärdena för skador är tiotals gånger större än de doser som används kliniskt. Paracetamol ska enligt rekommendationen emellertid inte användas under en lång tid (mer än flera månader). Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer. På grundval av djurförsök är paracetamol inte genotoxiskt, teratogent eller carcinogent. Under graviditeten kan emellertid användning av opiater så som kodein, i synnerhet i stora doser, hämma utvecklingen av fostret och orsaka utvecklingsstörningar i andningsorganen. Både paracetamol och kodein genomtränger placentan (moderkakan) och passerar vidare med modersmjölken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa
povidon
stearinsyra
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30, 50 och 100 tabletter i burkar (förpackning HD-PE plast och tillslutning LD-PE plast).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Tavastehus
Tfn: (03) 615 600

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18882

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.8.2004/10.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.01.2025