

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Panacod tabletti
Panacod poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletti: parasetamoli 500 mg, kodeiinifosfaattihemihydraatti 30 mg
Poretabletti: parasetamoli 500 mg, kodeiinifosfaattihemihydraatti 30 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi poretabletti sisältää 50 mg sorbitolia.
Yksi poretabletti sisältää 388 mg (16,8 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti
Valkea päällystämätön kapselinmuotoinen tabletti, koko 17,46 x 7,14 mm, merkintä 72M.

Poretabletti
Valkea päällystämätön pyöreä tabletti, halkaisija 20 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Eri syistä johtuvat kiputilat.

Lapset:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Parasetamolivalmisteet on tarkoitettu vain tilapäiseen käyttöön. Parasetamolin enimmäisvuorokausiannos aikuisille on 4 g ja vähintään 12-vuotiaille lapsille 3 g. Kodeiinia käytetään pienimmällä vaikuttavalla annoksella mahdollisimman lyhyen ajan. Annos voidaan ottaa enintään 4 kertaa vuorokaudessa vähintään 6 tunnin välein. Kodeiinin enimmäisvuorokausiannos ei saa ylittää 240 mg.

Tabletti:

Aikuiset:

1–2 tablettia 1–4 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat:

12–18-vuotiaat lapset:

Vähintään 12-vuotiaille lapsille suositusannos on 1–2 tablettia 6 tunnin välein tarvittaessa ja enimmäisannos 6 tablettia vuorokaudessa. Annos sovitetaan potilaan painon mukaan (kodeiinia

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).

Poretabletti:

Aikuiset:

1–2 poretablettia 1–4 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat:

12–18-vuotiaat lapset:

Vähintään 12-vuotiaille lapsille suositusannos on 1-2 poretablettia 6 tunnin välein tarvittaessa ja enimmäisannos 6 poretablettia vuorokaudessa. Annos sovitaan potilaan painon mukaan (kodeiinia 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

Poretabletti liuotetaan 1/2 lasilliseen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys parasetamolille, kodeiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sappitiehyspasmii.
- Vaikea hepatosellulaarinen vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C).
- Kaikki pediatriset potilaat (0–18-vuotiaat), 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).
- Hengitysvajaus.
- Akuutti astmakohtaus.
- Potilaat, joiden tiedetään olevan ultranopeita CYP2D6-metaboloijia.
- Lähestyvä synnytys tai ennenaikaisen synnytyksen riski.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Panacod-valmistetta saa käyttää ainoastaan lääkärin valvonnassa potilaille, joilla on

- lievä tai keskivaikea hepatosellulaarinen vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <30 ml/min)
- kroonista alkoholin käyttöä, mukaan lukien potilaat, jotka ovat lopettaneet alkoholin käytön lähiaikoina
- vähäiset glutationivarastot
- glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos (lisääntynyt hemolyyttisen anemian riski, kts. kohta 4.8 Haittavaikutukset)
- Gilbertin oireyhtymä.

Panacod-valmistetta saa käyttää ainoastaan huolellisen hyöty–haitta-tasapainon arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on

- opioidiriippuvuus
- pitkäaikaista ummetusta
- tila, johon liittyy suurentunut kallonsisäinen paine ja pään vamma. Kodeiini voi suurentaa aivo-

selkäydinesteen painetta ja lisätä hengityslamavaikutusta. Kuten muutkin narkootiset aineet, kodeiini aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat peittää päävamma potilaiden kliinisen tilan muutoksia.

- heikentynyt tajunnan tila
- heikentynyt hengityselinten toiminta ja pitkäaikainen ahtaava hengitystiesairaus.

Varovaisuutta on noudatettava akuutissa keuhkoastmassa.

Parasetamolin yliannostuksen seurauksena voi maksan konjugaatiokyky kyllästyä, jolloin suuri osa annoksesta metaboloituu oksidaation kautta (muuttuu hapetuksen kautta) reaktiiviseksi metaboliitiksi, joka glutationivarastojen tyhjäntyessä jää vapaaksi ja sitoutuu kovalentisti maksasoluihin aiheuttaen kudosnekroosia. Maksavaurion kliiniset oireet ilmaantuvat tavallisesti vasta parin vuorokauden kuluttua. Tästä johtuen on erittäin tärkeää, että myrkytyksen hoito aloitetaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jolloin ylisuurten annosten aiheuttama maksavaurio voidaan estää tai rajoittaa (ks. kohta 4.9).

Maksatoksisuutta saattaa ilmetä jopa parasetamolin terapeuttisilla annoksilla, lyhyen hoitoajan jälkeen ja potilaille, joilla ei ole aikaisemmin ollut maksan toimintahäiriötä (ks. kohta 4.8).

Yliannostuksen riskin välttämiseksi on tarkistettava, ettei parasetamolia ole muissa samanaikaisesti käytettävissä lääkevalmisteissa.

Opioidien ja bentsodiatsepiinien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Opioidien, mukaan lukien kodeiinin, ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi opioideja ja bentsodiatsepiineja voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole riittäviä.

Jos potilaalle päätetään määrätä kodeiinia samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa, on määrättävä pienimmät tehokkaat annokset ja mahdollisimman lyhytkestoinen samanaikainen hoito. Potilasta on myös seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.5).

Opioidien ja alkoholin samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Opioidien, mukaan lukien kodeiinin, ja alkoholin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Alkoholin samanaikaista käyttöä on välttävää.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka ovat yliherkkiä aspiriinille ja/tai tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Vaikeat ihoon liittyvät haittavaikutukset (SCAR)

Henkeä uhkaavia ihoreaktioita, Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), on raportoitu ilmenneen potilailla, jotka ovat käyttäneet Panacod-valmistetta. Potilaille on kerrottava näiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta. Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita tai merkkejä (kuten pahenevaa ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, Panacod-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi ja otettava yhteys lääkäriin.

CYP2D6-metabolia

Kodeiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajuus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajuus.

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.

Morfiinimyrkytystapaus terapeuttisilla kodeiiniannoksilla on raportoitu potilaalla, joka on ultranopea metaboloija. Tämä on erityisen tärkeätä ottaa huomioon, jos potilaalla on samanaikaisesti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2.). Morfiinin yliannostuksen oireet ja hoito, katso kohta 4.9. Imeväisellä on raportoitu kuolemaan johtanut morfiinimyrkytys tapauksessa, jossa äiti oli terapeuttisia annoksia kodeiinia saanut ultranopea metaboloija (ks. myös kohta 4.6).

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 %

Kipulääkkeiden runsas käyttö, erityisesti suurilla annoksilla, päänsäryn ja migreenin lievittämiseen saattaa aiheuttaa päänsärkyä, jota ei saa hoitaa suurentamalla kipulääkkeen annosta. Tällaisissa tapauksissa kipulääkkeen käyttöä ei pidä jatkaa ilman lääkärin ohjeita.

Kodeiinin käyttö aiheuttaa suurella todennäköisyydellä riippuvuutta, jos sitä käytetään suurina annoksina ja pitkäaikaisesti. Toleranssi sekä psyykinen ja fyysinen riippuvuus kehittyvät käytettäessä suuria annoksia pitkäaikaisesti, ja lääkkeen käytön äkillisen lopettamisen jälkeen ilmenee vieroitusoireita. Ristitoleranssia muiden opioidien kanssa esiintyy. Nopeaa retkahtamista voidaan odottaa potilailta, joilla on aiemmin ilmennyt opioidiriippuvuutta (mukaan lukien remissiossa olevat potilaat). Lääkkeen käyttö täytyy lopettaa asteittain pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Kodeiinia sisältäviä valmisteita ei pidä määrätä potilaille, joilla on taipumusta keskushermostoon vaikuttavien aineiden väärinkäyttöön.

Kodeiinin väärinkäyttötapauksia on raportoitu. Tapauksia on raportoitu myös lasten ja nuoren keskuudessa. Panacod-valmistetta täytyy antaa varoen lapsille, nuorille aikuisille, sekä potilaille, jotka ovat aikaisemmin käyttäneet väärin lääkkeitä ja/tai alkoholia.

Hoidettaessa potilaita, joilta on poistettu sappirakko, on noudatettava varovaisuutta. Oddin sulkijalihaksen supistuminen voi aiheuttaa sydäninfarktia muistuttavia oireita tai pahentaa haimatulehduspotilaiden oireita.

Käytettävä varoen potilaille, joilla on alttius saada kouristuskohtauksia.

Pitkäaikaisen käytön jälkeen on seurattava verenkuvaa sekä maksan ja munuaisten toimintaa.

Panacod-valmistetta täytyy antaa varoen potilaille, joilla on heikentynyt sydämen, maksan tai munuaisten toiminta, sekä potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua, virtsaputken ahtauma, lisämunuaisten vajaatoiminta (Addisonin tauti), kilpirauhasen vajaatoiminta, MS-tauti, krooninen haavainen paksusuolitulehdus, sappirakon sairaus tai hengityskapasiteettia heikentävä sairaus, kuten emfyseema, kyfoskolioosi tai vaikea lihavuus.

Vaikutukset laboratoriotutkimusten tuloksiin: Parasetamolin käyttö saattaa vaikuttaa fosfovolframihappomenetelmällä tehtävään virtsahappomääritykseen ja glukosoksiidaasi-peroksidaasimenetelmällä tehtävään verensokerimääritykseen.

Pediatriset potilaat

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.

Iäkkäät

Iäkkäät voivat olla herkempiä tämän lääkevalmisteen vaikutuksille, erityisesti hengityslamalle. Iäkkäillä myös eturauhasen liikakasvu, liikakasvun aiheuttama ahtauma ja ikään liittyvä munuaisten toiminnan heikkeneminen on yleisempää. Lisäksi heillä on suurempi opioidien aiheuttamasta virtsaretentiosta johtuvien haittavaikutusten todennäköisyys.

Panacod-poretabletit sisältävät sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Panacod-poretabletit sisältävät 388 mg (16,8 mmol) natriumia per tabletti. Panacod-poretablettien enimmäisvuorokausiannos vastaa 155 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannosta aikuisille. Panacod-poretabletit sisältävät suuren määrän natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Panacod-valmisteen käyttöä seuraavien lääkeaineiden kanssa tulee välttää:

Bentsodiatsepiinit ja opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Bentsodiatsepiinien ja opioidien annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alkoholi ja opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja alkoholin samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Alkoholin samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Panacod-valmisteen samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa voi vaatia annoksen muuttamista:

Laskimoon annettu parasetamoli (0,1 g) pidensi kloramfenikolin puoliintumisajan 3 tunnista 15 tuntiin. Tuloksia ei ole vahvistettu tutkimuksissa, joissa kloramfenikoli olisi määritetty spesifisellä menetelmällä. Näyttää pikemminkin siltä, että toistuvaisannoksina parasetamoli saattaa lisätä kloramfenikolin puhdistumaa indusoimalla sen glukuronihappokongugaatiota. Yhdistelmähoidossa suositellaan plasman kloramfenikolin määrittämistä.

Probenesidi vähentää parasetamolipuhdistuman lähes puoleen estämällä sen glukuronihappokongugaatiota. Tämä merkinnee sitä, että parasetamolin annos voidaan pienentää puoleen yhdistelmähoidossa probenesidin kanssa.

Parasetamoli voi lisätä verenvuotojen riskiä potilailla, jotka käyttävät varfariinia tai muita K-vitamiinin vaikutuksia estäviä valmisteita. Parasetamolia ja K-vitamiinin vaikutuksia estäviä valmisteita käyttäviä potilaita on seurattava asianmukaisen koagulaation ja verenvuotokomplikaatioiden osalta.

Entsyymi-induktorit, kuten tietyt epilepsialääkkeet, vähentävät parasetamolin biologista hyötyosuutta lisäämällä sen glukuronihappokongugaatiota.

Parasetamolin toksisuuden riski voi olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät muita mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä tai maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä, kuten tiettyjä epilepsialääkkeitä (fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini, topiramaatti), rifampisiinia ja alkoholia. Indusoituneen metabolian seurauksena parasetamolin maksatoksisen oksidatiivisen metaboliitin tuotanto lisääntyy. Maksatoksisuutta ilmenee, jos tämän metaboliitin määrä ylittää glutationin normaalin sitomiskapasiteetin.

Flukloksasilliinin ja parasetamolin samanaikainen käyttö voi johtaa metaboliseen asidoosiin, etenkin potilailla, joilla on glutationivajeen riskitekijöitä, kuten sepsis, ravitsemushäiriö tai krooninen alkoholismi.

Kelatoiva resiini voi vähentää parasetamolin imeytymistä suolistosta ja mahdollisesti heikentää sen tehoa, jos sitä käytetään samanaikaisesti parasetamolin kanssa. Resiinin ja parasetamolin ottamisen välillä on oltava yleensä yli kaksi tuntia, jos mahdollista.

Metoklopramidi ja domperidoni saattavat nopeuttaa parasetamolin imeytymistä.

Potilailla, jotka saavat muita narkoottisia kipulääkkeitä, yskänärsytystä hillitseviä lääkkeitä, verenpainelääkkeitä, antihistamiineja, psykoosilääkkeitä, ahdistusta vähentäviä lääkkeitä tai muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (alkoholi mukaan lukien) samanaikaisesti tämän kodeiinia sisältävän valmisteiden kanssa, saattaa ilmetä additiivista keskushermostolamaa.

Trisykliset masennuslääkkeet

Trisykliset masennuslääkkeet (imipramiini, amitriptyliini) voivat vahvistaa kodeiinin aiheuttamaa hengityslamaa.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Samanaikainen anto MAO:n estäjän (esim. rasagiliini, selegiliini, moklobemidi, tranyylikypromiini) kanssa voi vahvistaa kodeiinin keskushermostovaikutuksia ja muita haittavaikutuksia. Panacod-valmistetta ei saa käyttää kahden viikon aikana sen jälkeen, kun hoito MAO:n estäjillä on lopetettu.

Suolen motiliteettia vähentävät ripulilääkkeet

Kodeiinin samanaikainen käyttö suolen motiliteettia vähentävien ripulilääkkeiden kanssa voi lisätä vaikean ummetuksen ja keskushermostolaman riskiä.

Opioidireseptorien osittaisagonistit ja -antagonistit:

Kodeiinin samanaikainen käyttö μ -opioidireseptorien osittaisen agonistin (esim. buprenorfiinin) tai antagonistin (esim. naltreksonin) kanssa voi johtaa kodeiinin liian nopeaan vaikutukseen tai heikentää kodeiinin vaikutusta.

CYP2D6:n estäjät

Kodeiini metaboloituu maksassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä morfiiniksi, joka on yksi sen aktiivisista metaboliiteista. CYP2D6:n aktiivisuutta estävät lääkkeet saattavat heikentää kodeiinin kipua lievittävää vaikutusta.

Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti kodeiinia ja kohtalaisia tai voimakkaita CYP2D6:n estäjiä (kuten kinidiiniä, fluoksetiinia, paroksetiinia, bupropionia, sinakalseettia tai metadonia), tulisi tarkkailla tehon heikkenemisen ja vieroitusoireiden kehittymisen varalta.

CYP3A4:n indusoijat

CYP3A4-entsyymin aktiivisuutta indusoivat lääkkeet saattavat heikentää kodeiinin kipua lievittävää vaikutusta. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti kodeiinia ja CYP3A4:n indusoijia (kuten rifampisiiniä), tulisi tarkkailla tehon heikkenemisen ja vieroitusoireiden kehittymisen varalta.

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: Vastasyntyneiden vieroitusoireiden riski tulee ottaa huomioon pitkäaikaisen käytön yhteydessä raskauden aikana. Kodeiini saattaa aiheuttaa hengityslamaa ja vieroitusoireita vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet sitä viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Panacod-valmisteen käyttöä pitää varotoimenpiteenä välttää viimeisen raskauskolmanneksen ja synnytyksen aikana. Panacod-valmistetta saa käyttää raskauden aikana ainoastaan lääkärin valvonnassa ja jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit. Jos valmistetta annetaan raskauden aikana, kodeiinin morfiininkaltaiset ominaisuudet on otettava huomioon.

Imetys

Panacod-valmiste on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

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

Kodeiini: Kodeiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Kodeiini erittyy äidinmaitoon. Kodeiini metaboloituu osittain CYP2D6-entsyymin välityksellä morfiiniksi, joka erittyy äidinmaitoon (ks. kohta 5.2). 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

Panacod-valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, häiriötä visuumotorisessa koordinaatiossa ja näöntarkkuudessa sekä heikentää psyykkistä ja/tai fyysistä suorituskkyä, jota vaaditaan mahdollisesti vaarallisiin tehtäviin, kuten moottoriajoneuvolla ajoon tai koneiden käyttöön. Jos potilas tuntee itsensä väsyneeksi, häntä on kehotettava välttämään ajoneuvolla ajoa tai koneiden käyttöä, kunnes voidaan osoittaa, että kyky suoriutua näistä toiminnoista ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat riippuvaisia annosmäärästä. Morfiiniin verrattuna kodeiinin aiheuttama riippuvuusriski on pieni, mutta huomioitava. Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: 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 esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Hyvin harvinainen	Tuntematon
-------------------	--------------------------	-------------------

Veri ja imukudos	Trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi.	Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, kuten anafylaktinen sokki, angioedeema.
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus, ahdistuneisuus (dysforia), hyvinolontunne (euforia). Pitkäaikaiseen käyttöön liittyy myös lääkeriippuvuuden riski.
Hermosto		Kouristuskohtaus, päänsärky, uneliaisuus, huimaus, sedaatio.
Silmät		Mioosi. Saattaa vaikuttaa haitallisesti annosriippuvaisella tavalla suurilla annoksilla tai erityisen herkillä potilailla visuumotoriseen koordinaatioon ja näöntarkkuuteen.
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus.
Verisuonisto		Hypotensio.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi (ks. kohta 4.4), hengityslama.
Ruoansulatuselimistö	Pankreatiitti.	Pahoinvointi, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen.
Maksa ja sappi		Sappitiehytdyskinesia, maksavaurio, sytolyttinen maksatulehdus, joka voi johtaa akuuttiin maksan vajaatoimintaan.
Iho ja ihonalainen kudos	Punoitus, urtikaria, ihottuma.	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), akuutti yleistynyt ihottumainen pustuloosi, toistuvasti samaan kohtaan ilmaantuva lääkeainehottuma (ks. kohta 4.4), kutina.
Munuaiset ja virtsatie		Virtsaretentio. Pitkäaikaiskäytön yhteydessä munuaisvaurion mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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

Parasetamoli metaboloituu maksassa. Terapeuttisina annoksina parasetamoli ei vaikuta maksan

toimintaan, mutta runsaiden yliannostusten esim. itsemurhayritysten yhteydessä saattaa syntyä vakava tai letaali maksanekroosi. Myrkytysten, kuolemaan johtavat myrkytykset mukaan lukien, riski on suurentunut iäkkäillä henkilöillä, pienillä lapsilla ja potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, jotka käyttävät runsaasti alkoholia, joilla on krooninen ravitsemushäiriö tai joita hoidetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoivilla lääkkeillä.

Oireet:

Ensimmäisen vuorokauden aikana parasetamolin yliannostusoireita ovat kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Potilaalla voi olla glukoosimetabolian häiriöitä. Parasetamolin yliannostus voi aiheuttaa maksan sytolyysin, mikä voi johtaa hepatosellulaariseen vajaatoimintaan, ruoansulatuskanavan verenvuotoon, metaboliseen asidoosiin, enkefalopatiaan, disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon, koomaan ja kuolemaan. Kohonneita maksan transaminaasi-, laktaattidehydrogenaasi- ja bilirubiinipitoisuuksia sekä alentunutta protrombiinipitoisuutta voi ilmetä 12–48 tunnin kuluessa akuutista yliannostuksesta. Yliannostus voi johtaa myös haimatulehdukseen, akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja pansytopeniaan.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja akuutti tubulusnekroosi voivat kehittyä, vaikka potilaalla ei olisikaan vaikeita maksavaurioita. Myös sydämen rytmihäiriöitä on kuvattu. Yli 10 g:n annos parasetamolia aiheuttaa todennäköisesti maksavaurion aikuiselle. Sen syynä pidetään parasetamolin toksisen aineenvaihduntatuotteen sitoutumista pysyvästi maksakudokseen (yleensä se detoksifioituu riittävästi glutationin vaikutuksesta silloin, kun parasetamolia otetaan normaaliannoksina).

Hoito:

Vaikka merkittäviä varhaisia oireita ei havaitaisikaan, potilas on toimitettava kiireellisesti sairaalaan saamaan välitöntä hoitoa. Hoitona on lääkehiili tavanomaisin annoksin, mahahuuhtelua voidaan harkita.

Seerumin parasetamolikonentraatio on mitattava välittömästi. Suonensisäisesti annettava asetyylikysteiinihoito aloitetaan mahdollisimman nopeasti odottamatta pitoisuusmäärittämisen valmistumista. Se tehoaa parhaiten 10 tunnin sisällä parasetamolin ottamisesta. Se voi kuitenkin antaa jonkinasteista suojaa jopa 48 tunnin kuluttua parasetamolin ottamisesta. Tässä tapauksessa sen käyttöä jatketaan pidempään.

Asetyylkysteiiniannostus:

Suonensisäisesti: Aluksi 150 mg/kg 200–300 ml:ssa isotonista infuusioliuosta (5 % glukoosiliuos tai 0,9 % natriumkloridiliuos) 15 minuutin ajan, sen jälkeen 50 mg/kg 500 ml:ssa infuusioliuosta 4 tunnin ajan, sekä sen jälkeen 100 mg/kg 1000 ml:ssa infuusioliuosta 16 tunnin aikana.

Tarkka maksan- ja munuaistoiminnan, hyytymisstatuksen sekä neste- ja elektrolyyttistatuksen seuranta on tarpeen. Maksan- ja munuaisten vajaatoiminnan hoito (myös dialyysi) voi tulla kyseeseen.

Parasetamolimyrkytyksen hoidossa on aina syytä ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen (puh. 0800 147111).

Lisätoimenpiteet riippuvat parasetamolimyrkytyksen vaikeusasteesta, luonteesta ja kliinisten oireiden etenemisestä. Lisätoimenpiteiden on oltava tehohoidon yleisten hoito-ohjelmien mukaisia.

Kodeiini

Oireet:

Alentunut tajunnantaso, huomattava hengityslama (joka voi pitkittyä käytettäessä pitkävaikutteista lääkemuotoa), maksimaalisen mioottiset pupillit. Kalpea ja kostea iho. Suurilla annoksilla syanoosi, refleksittömyys, hengityspysähdys, tajuttomuus, huonontunut verenkierto, keuhkopöhö. Asidoosi, lihaskouristukset (erityisesti lapsilla), mahdollinen hypokalemia ja hypokalsemia. Pahoinvointi, oksentelu, ummetus. Vakavassa myrkytystapauksessa sydänlihaksen vaurion riski, rbdomyolyyysi ja munuaisten vajaatoiminta.

Hoito:

Lääkehiili; mahahuuhtelua voidaan harkita. Yleisesti hoidon on oltava oireenmukaista: palauta hengityskaasujen riittävä vaihto varmistamalla hengitysteiden esteettömyys ja käyttämällä mekaanista

ventilaatiota. Vastalääke hengityslamaan on opioidiantagonisti naloksonihydrokloridi, joka täytyy antaa laskimoon. Alkuun naloksonia 0,4 mg aikuisille (lapsille 0,01 mg/kg) hitaasti i.v. Annosta tulee nostaa asteittain, jos tarvetta, kunnes hengityslama on poistunut. Naloksoni on kilpaileva antagonistti ja sillä on lyhyt puoliintumisaika, joten suuret ja toistetut annokset saattavat olla tarpeellisia vakavassa myrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, ATC-koodi: N02AA59

Panacod sisältää parasetamolia ja kodeiinia, joilla on perifeerinen ja sentraalinen vaikutus. Parasetamolin analgeettista vaikutustapaa ei täysin tunneta. Prostaglandiinisynteesissä syntyvien vapaiden happiradikaalien sitominen on ilmeisesti tärkeä tekijä. Muista ei-steroidi anti-inflammatorisista aineista poiketen parasetamoli ei estä prostaglandiinisynteesiä. Parasetamoli ei ärsytä ruoansulatuskanavaa. Parasetamoli ei vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä vuotoaikaan. Asetyyliisalisyylihapolle yliherkät potilaat ja ulcus-potilaat 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Parasetamoli ja kodeiini imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan tunnissa. Analgeettinen vaikutus ilmenee ½–1 tunnin kuluttua ja maksimaalinen teho noin 2 tunnin kuluttua.

Parasetamoli ja kodeiini erittyvät munuaisten kautta. Terapeuttisen annoksen jälkeen parasetamolin puoliintumisaika on noin 2–2½ tuntia. Parasetamoli metaboloituu maksassa pääasiassa konjugaation kautta glukuronidiksi ja sulfaatiksi. Pienempi osa metaboloituu oksidatiivisesti sytokromi P450:n kautta, jolloin muodostunut reaktiivinen välimetaboliitti sitoutuu maksan glutationiin sekä erittyy kysteiini- ja merkaturikonjugaattina. Terapeuttisesta annoksesta erittyy noin 2–3 % muuttumattomana, noin 80–90 % glukuronidina ja sulfaattina, ja pienempi määrä kysteiini- ja merkaturikonjugaattina. Kodeiinin puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia ja metabolian jälkeen se erittyy pääasiallisesti kodeiini- ja norkodeiinin konjugaattina sekä myös (noin 20 %) morfiinin konjugaattina ja vapaana kodeiinina. Kodeiini metaboloituu pääasiassa glukuronidaation kautta kodeiini-6-glukuronidiksi. Muita vähäisempiä metaboliareittejä ovat O-demetylaatio morfiiniksi ja N-demetylaatio norkodeiiniksi ja tämän jälkeen O- ja N-demetylaatio normorfiiniksi. Morfiini ja norkodeiini muuttuvat edelleen glukurokonjugaateiksi. Muuttumaton kodeiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsan kautta 48 tunnin kuluessa (84,4 ± 15,9 %).

Kodeiinin O-demetylaatio morfiiniksi katalysoituu sytokromi P450 isoentsyymi 2D6:n (CYP 2D6) kautta, jolla on geneettistä polymorfismia, joka voi vaikuttaa kodeiinin tehoon ja toksisuuteen. CYP 2D6:n geneettisestä polymorfismista seuraavat fenotyypit ovat ultranopeat, laaja-alaiset ja heikot metaboloijat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletti

Esigelatinoitu tärkkelys
Maissitärkkelys
Povidoni
Kaliumsorbaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Steariinihappo
Talkki
Magnesiumstearaatti
Kroskarmelloosinatrium (tyyppi A)

Poretabletti

Natriumvetykarbonaatti
Sorbitoli
Sakkariinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Vedetön sitruunahappo
Vedetön natriumkarbonaatti
Povidoni
Silikoniliuos 200/350 (dimetikoni)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletti: 20, 50, 100. Tabletit on pakattu kirkkaisiin PVC (polyvinylikloridi)/alumiini- tai valkoisiin PVC/paperi/alumiini -läpipainopakkauksiin. Tablettien läpipainopakkaukset on edelleen pakattu pahvipakkauksiin.

Poretabletti: 20, 50, 60, 100. Poretabletit on pakattu lämpösinetönnin avulla laminaattiliuskoihin, jotka koostuvat paperi/polyeteeni/alumiinifoliokerroksista. Poretablettien laminaattiliuskat on edelleen pakattu pahvipakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkkuja 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Tabletti: 10294
Poretabletti: 11050

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tabletti:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.9.1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.1.2008

Poretabletti:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.4.2020