

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 (E420), ks. kohta 4.4.

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 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).

Antotapa

Poretabletti liuotetaan 1/2 lasilliseen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys parasetamolille, kodeiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sappitiehytspasmi.
- 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 valmisteeseen 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 aivoselkäydinesteen painetta ja lisätä hengityslamavaikutusta. Kuten muutkin narkoottiset aineet, kodeiini aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat peittää päavammapotilaiden kliinisen tilan muutoksia.
- heikentynyt tajunnan tila
- heikentynyt hengityselinten toiminta ja pitkäaikainen ahtauttava hengitystiesairaus.

Varovaisuutta on noudatettava akuutissa keuhkoastmassa.

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

Parasetamolin yliannostuksen seurauksena voi maksan konjugaatiokyky kyllästyä, jolloin suuri osa annoksesta metaboloituu oksidaation kautta (muuttuu hapetuksen kautta) reaktiiviseksi metaboliitiksi, joka glutationivarastojen tyhjentyessä jää vapaaksi ja sitoutuu kovalentisti maksasoluihin aiheuttaen kudoksenkroosia. 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 parasetamolilla 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 vältettävä.

Parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMA) riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis, aliravitsemus tai muu glutationivajeen syy (esim. krooninen alkoholismi), samoin kuin käytettäessä parasetamolista enimmäisannoksia päivittäin. Tarkkaa seurantaa, mukaan lukien virtsan 5-oksoproliinin mittaamista, suositellaan.

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 vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus.

Jos potilas on kuitenkin voimakas tai ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten ilmenemisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Nämä potilaat muuntavat kodeiinia morfiiniksi nopeasti, jolloin 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 tärkeää 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 glukooxioksidaasi-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 keuhkoinfektioiden, 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 50 mg per poretabletti. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa Panacod-poretabletteja.

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 enimmäissaannista aikuisille. Panacod-poretabletit sisältävät suuren määrän natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Panacod-tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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-valmisteiden 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.

On syytä varovaisuuteen, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, sillä samanaikaiseen käyttöön on liittynyt suurentuneesta anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia etenkin niillä potilailla, joilla on riskitekijöitä. (ks. kohta 4.4).

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 kodeiinin 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:

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

CYP2D6:n estäjät

Kodeiini metaboloituu maksassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä morfiiniksi, joka on yksi sen aktiivisista metaboliiteista. CYP2D6:n aktiivisuutta estävät lääkkeet saattavat heikentää kodeiiniin 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-entsyymillä aktiivisuutta indusoivat lääkkeet saattavat heikentää kodeiiniin kipua lievittävää vaikutusta. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti kodeiinia ja CYP3A4:n indusioijia (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/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: Vastasynntyneiden 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, kodeiiniin 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-entsyymillä 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, häiriöitä visuumotorisessa koordinaatiossa ja näöntarkkuudessa sekä heikentää psyykkistä ja/tai fyysistä suorituskykyä, jota vaaditaan mahdollisesti

vaarallisiin tehtäviin, kuten moottoriajoneuvolla ajoon tai koneiden käyttöön. Jos potilas tuntee itsensä väsyneeksi, häntä on kehoitettava 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 kodeiiniin 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.
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Pyroglutamiinihappoasidoosi potilailla, joilla on glutathionivajeen riskitekijöitä.
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 herkällä 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		Väsymys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 parasetamolien yliannostusoireita ovat kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Potilaalla voi olla glukoosimetabolian häiriöitä. Parasetamolien 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 parasetamolien 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 annosin, mahahuuhtelua voidaan harkita.

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

Asetyylikysteiiniannostus:

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 elektrolyyttitilauksen 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, rbdomyolyysi 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 toistettut 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. Asetyylisalisyylihapolle 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 Farmakokineetiikka

Parasetamoli ja kodeiini imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan tunnissa. Analgeettinen vaikutus ilmenee $\frac{1}{2}$ –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 norkodeiininjugaattina sekä myös (noin 20 %) morfiininjugaattina 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 glukuronikonjugaateiksi. Muuttumaton kodeiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsan kautta 48 tunnin kuluessa ($84,4 \pm 15,9$ %).

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 (polyvinyylidikloridi)/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

31.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Panacod tablett
Panacod Brustablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tablett: paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg
Brustablett: paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg

Hjälpämnen med känd effekt

En Brustablett innehåller 50 mg sorbitol (E420, se avsnitt 4.4).
En Brustablett innehåller 388 mg (16,8 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit odragerad, kapselformad tablett, dimensioner 17,46 x 7,14 mm, märkt med 72M.

Brustablett

Vit odragerad, rund tablett, diameter 20 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Smärttillstånd av olika slag.

Barn:

Panacod är avsett för barn över 12 år för behandling av akut måttlig smärta, som inte kan lindras med andra smärtstillande medel, såsom paracetamol eller ibuprofen (ensamt).

4.2 Dosering och administreringsätt

Paracetamolpreparat är endast avsedda för tillfälligt bruk. Maximal dygnsdos av paracetamol för vuxna är 4 g och för barn över 12 år 3 g.

Kodein ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid. Dosen kan tas högst 4 gånger per dygn med minst 6 timmars mellanrum. Den maximala dygnsdosen för kodein får inte överskrida 240 mg.

Tablett:

Vuxna:

1–2 tabletter 1–4 gånger per dygn.

Pediatrisk population:

Barn i åldern 12–18 år:

För barn från 12 års ålder är den rekommenderade dosen 1–2 tabletter med 6 timmars mellanrum vid behov och den maximala dosen är 6 tabletter per dygn. Dosen anpassas enligt patientens vikt (kodein 0,5-1 mg/kg).

Barn under 12 år:

Kodein får inte användas till barn under 12 år på grund av risken för opioidintoxikation, till följd av den varierande och oförutsägbara omvandlingen av kodein till morfin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Brustablett:

Vuxna:

1–2 brustabletter 1–4 gånger per dygn.

Pediatrisk population:

Barn i åldern 12–18 år:

För barn från 12 års ålder är den rekommenderade dosen 1–2 brustabletter med 6 timmars mellanrum vid behov och den maximala dosen är 6 brustabletter per dygn. Dosen anpassas enligt patientens vikt (kodein 0,5–1 mg/kg).

Barn under 12 år:

Kodein får inte användas till barn under 12 år på grund av risk för opioidintoxikation, till följd av kodeinets varierande och oförutsägbara omvandling till morfin (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

Brustabletten löses i 1/2 glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot paracetamol, kodein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gallvägsspasm.
- Svår hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh klass C).
- Till pediatrika patienter (0–18 år) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi på grund av obstruktivt sömnapné syndrom, eftersom det finns en ökad risk för utveckling av allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4).
- Andningsinsufficiens.
- Akut astmaanfall.
- Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.
- Vid förestående förlossning eller vid risk för tidig födsel.
- Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Panacod får endast användas under övervakning av läkare till patienter, som har

- lindrig eller medelsvår hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh klass B)
- svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min)
- kroniskt alkoholbruk, inklusive patienter, som nyligen har slutat använda alkohol
- minskade glutatondepåer
- glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (ökad risk för hemolytisk anemi, se avsnitt 4.8 Biverkningar)
- Gilberts syndrom.

Panacod ska endast användas efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet till patienter, som har

- opioidberoende

- långvarig förstoppning
- tillstånd, som är förknippade med förhöjt intrakraniellt tryck och skallskada. Kodein kan öka trycket i hjärn-ryggmärgsvätskan och öka den andningsdeprimerande effekten. Liksom andra narkotiska substanser orsakar kodein biverkningar, som kan dölja förändringar i det kliniska tillståndet hos patienter med skallskador.
- sänkt medvetandegrad
- nedsatt funktion i andningsorganen och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Försiktighet ska iakttas vid akut astma.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med överkänslighet mot aspirin och/eller antiinflammatoriska medel (NSAID).

Vid överdosering av paracetamol kan konjugationsförmågan i levern mättas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt (omvandlas genom oxidation) till en reaktiv metabolit. Om glutationdepåerna töms förblir denna metabolit i fri form och binder kovalent till leverceller och orsakar vävnadsnekros. De kliniska symtomen på leverskada uppkommer vanligen först efter ett par dygn. Därför är det mycket viktigt att behandlingen av en förgiftning inleds i ett så tidigt skede som möjligt, varvid en leverskada orsakad av överstora doser kan förhindras och begränsas (se avsnitt 4.9).

Levertoxicitet kan inträffa redan vid terapeutiska doser av paracetamol, efter en kortare tids behandling och hos patienter, som inte tidigare har haft störd leverfunktion (se avsnitt 4.8).

För att undvika risk för överdosering ska man kontrollera, att andra läkemedel som patienten använder samtidigt inte innehåller paracetamol.

Risker vid samtidig användning av bensodiazepiner och opioider

Samtidig användning av opioider, inklusive kodein, och bensodiazepiner kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska opioider och bensodiazepiner förskrivas samtidigt endast till patienter, för vilka andra behandlingsalternativ inte är tillräckliga.

Om man beslutar att ordinera kodein samtidigt med bensodiazepiner, ska man ordinera lägsta effektiva dos och samtidig behandling för kortast möjliga tid. Patienterna ska också följas noggrant för tecken och symptom på andningsdepression och sedering (se avsnitt 4.5).

Risker vid samtidig användning av opioider och alkohol

Samtidig användning av opioider, inklusive kodein, och alkohol kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. Samtidig användning av alkohol ska undvikas.

Risker vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Livshotande hudreaktioner, Steven-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats hos patienter som har använt Panacod. Patienterna ska informeras om tecken och symptom på dessa hudreaktioner och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om symptom eller tecken på Steven-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys uppstår (t.ex. hudutslag som förvärras, ofta med blåsor eller slemhinneskador), ska användningen av Panacod omedelbart avslutas och läkare kontaktas.

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 högst 7 % av den kaukasiska populationen har 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 nivåer av morfin än förväntat. Allmänna symtom på opioidintoxikation är bland annat förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan patienten ha symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt.

Ett fall av morfinintoxikation med terapeutiska doser av kodein har rapporterats hos en patient som är ultrasnabb metaboliserare. Det är mycket viktigt att beakta detta, om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Symtom och behandling vid överdosering av morfin, se avsnitt 4.9. Ett fall av letal morfinintoxikation hos ett ammat spädbarn har rapporterats, där modern var ultrasnabb metaboliserare och hade fått terapeutiska doser av kodein (se även avsnitt 4.6).

En uppskattning av andelen ultrasnabba metaboliserare i olika populationer beskrivs nedan:

Population	Prevalens %
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 %

Riklig användning av smärtstillande medel, särskilt i stora doser, för behandling av huvudvärk och migrän kan orsaka huvudvärk, som inte får behandlas genom att öka dosen av smärtstillande medel. I sådana fall ska användningen av smärtstillande läkemedel inte fortsättas utan läkarens anvisningar.

Kodein orsakar med stor sannolikhet beroende, om det används i stora doser och under en lång tid. Tolerans samt psykiskt och fysiskt beroende utvecklas vid användning av höga doser under lång tid, och efter plötslig utsättning av läkemedlet uppkommer abstinenssymtom. Även korstolerans med andra opioider förekommer. Snabbt återfall kan förväntas hos patienter som tidigare uppvisat opioidberoende (inklusive patienter i remission). Användningen av läkemedlet ska utsättas gradvis efter långvarig användning. Preparat som innehåller kodein ska inte ordineras till patienter, som har benägenhet för missbruk av substanser som inverkar på centrala nervsystemet.

Fall av kodeinmissbruk har rapporterats. Fall har också rapporterats bland barn och unga. Panacod ska ges med försiktighet till barn, unga vuxna samt till patienter, som tidigare har missbrukat läkemedel och/eller alkohol.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter vars gallblåsa har avlägsnats. Spasm i Oddis sfinkter kan orsaka hjärtinfarktliknande symtom eller förvärra symtomen hos patienter med pankreatit.

Ska användas med försiktighet till patienten med benägenhet för krampanfall.

Efter långvarig användning ska blodstatus samt lever- och njurfunktionen följas upp.

Panacod ska ges med försiktighet till patienter, som har nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion, samt till patienter, som har hypotension, godartad prostatahypertrofi, uretrastraktur, binjureinsufficiens (Addisons sjukdom), hypotyreos, MS, ulcerös kolit, gallvägssjukdom eller en sjukdom som försämrar andningskapaciteten, såsom emfysem, kyfoskopios eller svår fetma.

Påverkan på laboratorievärden: Intag av paracetamol kan påverka laboratorieanalys av urinsyra med fosfovolframsyra och analys av blodglukos med glukosoxidasperoxid.

Pediatrisk population

Postoperativ användning till barn

I publicerad litteratur finns rapporter om fall där kodein som har getts till barn efter operation av halstonsiller eller nästonsiller på grund av sömnapné syndrom, har lett till sällsynta men livshotande biverkningar, inklusive död (se även avsnitt 4.3). Alla barn fick kodeindoser, som låg inom korrekt dosintervall, men det fanns bevis på att dessa barn var antingen ultrasnabba eller effektiva metaboliserare avseende omvandling av kodein till morfin.

Barn, vars andningsfunktion är nedsatt

Kodein rekommenderas inte till barn, vars andningsfunktion kan vara nedsatt till exempel på grund av neuromuskulära störningar, allvarliga sjukdomar i hjärtat eller andningsorganen, övre luftvägsinfektioner eller lunginflammationer, multitrauma eller omfattande kirurgiska åtgärder. Dessa faktorer kan förvärra symtomen av morfinintoxikation.

Äldre personer

Äldre personer kan vara känsligare för effekterna av detta läkemedel, särskilt för andningsdepression. Hos äldre är också prostatahyperplasi, striktur till följd av hyperplasi och nedsatt njurfunktion relaterade till åldern vanligare. Dessutom har de större sannolikhet för biverkningar till följd av urinretention orsakad av opioider.

Panacod brustabletter innehåller 50 mg sorbitol per en brustablett. Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med hereditär fruktosintolerans (HFI) bör inte använda Panacod brustabletter.

Panacod brustabletter innehåller 388 mg (16,8 mmol) natrium per tablett. Den maximala dygnsdosen av Panacod brustabletter motsvarar 155 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 g natrium för vuxna. Panacod brustabletter innehåller en stor mängd natrium. Det bör beaktas hos patienter som har saltfattig kost.

Panacod tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av Panacod i kombination med följande läkemedelssubstanser ska undvikas:

Bensodiazepiner och opioider

På grund av additiv CNS-depressiv effekt ökar samtidig användning av bensodiazepiner och opioider risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och behandlingstid vid samtidig användning av bensodiazepiner och opioider ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Alkohol och opioider

På grund av additiv CNS-depressiv effekt ökar samtidig användning av alkohol och opioider risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Samtidig användning av alkohol ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Användning av Panacod i kombination med följande läkemedelssubstanser kan kräva dosanpassning:

Intravenös administrering av paracetamol (0,1 g) förlängde halveringstiden för kloramfenikol från 3 timmar till 15 timmar. Resultaten har inte bekräftats i studier, där kloramfenikol skulle ha bestämts med en specifik metod. Det verkar snarare som om upprepade doser av paracetamol kan öka clearance av kloramfenikol genom att inducera dess glukuronsyrakonjugation. Vid kombinationsbehandling rekommenderas bestämning av kloramfenikol i plasma.

Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Detta torde innebära att dosen av paracetamol kan halveras vid kombinationsbehandling med probenecid.

Paracetamol kan öka blödningsrisken hos patienter som tar warfarin eller andra antivitamin K-läkemedel. Patienter som behandlas med paracetamol och antivitamin K-läkemedel ska följas upp avseende blodkoagulationen och blödningskomplikationer.

Enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika, minskar biotillgängligheten för paracetamol genom att öka dess glukuronsyrakonjugation.

Risken för paracetamoltoxicitet kan vara förhöjd hos patienter som använder andra potentiellt levertoxiska läkemedel eller läkemedel som kan inducera mikrosomala enzym i levern, såsom vissa antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, topiramid), rifampicin och alkohol. Till följd av inducerad metabolism ökar produktionen av den levertoxiska oxidativa metaboliten av paracetamol. Levertoxicitet uppkommer, om mängden av denna metabolit överstiger den normala bindningskapaciteten av glutation.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Kelerande resin kan minska absorptionen av paracetamol i tarmen och eventuellt försämra dess effekt, om det används samtidigt som paracetamol. Det bör vanligen vara över två timmar mellan intaget av resin och paracetamol, om det är möjligt.

Metoklopramid och domperidon kan påskynda absorptionen av paracetamol.

Patienter som tar andra narkotiska smärtstillande medel, hostdämpande medel, blodtryckssänkande läkemedel, antihistaminer, antipsykotiska läkemedel, ångstdämpande läkemedel eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) samtidigt med detta kodeininnehållande läkemedel, kan få additiv CNS-depression.

Tricykliska antidepressiva läkemedel

Kodeininducerad andningsdepression kan förstärkas av tricykliska antidepressiva läkemedel (imipramin, amitriptylin).

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Samtidig användning av MAO-hämmare (t.ex. rasagilin, selegilin, moklobemid, tranlycypromin) kan förstärka kodeinets effekt i centrala nervsystemet och andra biverkningar. Panacod ska inte användas inom två veckor efter att behandlingen med MAO-hämmare har avslutats.

Antidiarroika som minskar tarmens motilitet

Samtidig användning av kodein med antidiarroika som minskar tarmens motilitet kan öka risken för allvarlig förstoppning och CNS-depression.

Partiella agonister och antagonister för opioidreceptorer:

Samtidig användning av kodein med en partiell agonist (t.ex. buprenorfin) eller antagonist (t.ex. naltrexon) för μ -opioidreceptorer kan leda till för snabb eller försvagad effekt av kodein.

CYP2D6-hämmare

Kodein metaboliseras i levern via leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är en av dess aktiva metaboliter. Läkemedel som hämmar aktiviteten för CYP2D6 kan försvaga den smärtstillande effekten av kodein.

Patienter som samtidigt använder kodein och måttliga eller starka CYP2D6-hämmare (såsom kinidin, fluoxetin, paroxetin, bupropion, cinacalcet eller metadon) bör övervakas avseende minskad effekt och utveckling av abstinenssymtom.

CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar aktiviteten för CYP3A4-enzym kan försvaga den smärtstillande effekten av kodein. Patienter som samtidigt använder kodein och CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin), bör övervakas avseende minskad effekt och utveckling av abstinenssymtom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Paracetamol: En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av paracetamol. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om det är kliniskt motiverat; men det ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Kodein: Vid långvarig behandling under graviditet ska risken för abstinenssymtom hos den nyfödda beaktas. Kodein kan orsaka andningsdepression och abstinenssymtom hos nyfödda, vars mödrar använt kodein under graviditetens tredje trimester.

Som en säkerhetsåtgärd bör Panacod undvikas under den tredje trimestern samt under förlossningen. Panacod får användas under graviditet endast under övervakning av läkare och om den eventuella nyttan överväger de eventuella riskerna för fostret. Om läkemedlet ges under graviditet ska de morfinliknande egenskaperna hos kodein beaktas.

Amning

Panacod är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Paracetamol: Paracetamol utsöndras i bröstmjolk, men påverkan på barnet är osannolik vid användning av terapeutiska doser.

Kodein: Kodein ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3). Kodein utsöndras i bröstmjolk. Kodein metaboliseras delvis via enzymet CYP2D6 till morfin, som utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Vid vanliga terapeutiska doser kan kodein och dess aktiva metabolit förekomma i mycket små mängder i bröstmjolk och det är osannolikt att det har skadliga effekter på det ammade barnet. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i bröstmjölken, som i mycket sällsynta fall kan resultera i symtom på opioidintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Panacod kan orsaka trötthet, störningar i den visuomotoriska koordinationen och synskärpan samt försämra den psykiska och/eller fysiska prestationsförmåga som krävs vid eventuellt farliga uppgifter, till exempel vid bilkörning och användning av maskiner. Om patienten känner sig trött, ska han eller hon uppmanas att undvika att köra bil och använda maskiner, tills det är möjligt att påvisa att förmågan att utföra dessa uppgifter inte är nedsatt.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är dosberoende. Risken för beroendutveckling av kodein är liten jämfört med morfin, men den ska beaktas. Allvarliga hudreaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande: 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).

Organsystem	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos.	Hemolytisk anemi
Immunsystemet		Överkänslighet, såsom anafylaktisk chock, angioödem.
Metabolism och nutrition		Pyroglutaminsyraacidosis hos patienter med predisponerande faktorer för glutationsbrist.
Psykiska störningar		Förvirring, ångest (dysfori), upprymdhet (eufori). Vid långtidsanvändning finns även risk för läkemedelsberoende.
Centrala och perifera nervsystemet		Krampanfall, huvudvärk, sömnlighet, yrsel, sedering.
Ögon		Mios. Kan ha ogynnsam inverkan på ett dosberoende sätt i stora doser eller hos särskilt känsliga patienter på den visuomotoriska koordineringen och synskärpan.
Hörsel och balansorgan		Tinnitus.
Blodkärl		Hypotension.
Andningsorgan, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm (se avsnitt 4.4), andningsdepression.
Magtarmkanalen	Pankreatit.	Illamående, förstoppning, kräkningar, muntorrhet.
Lever och gallvägar		Gallvägsdyskinesi, leverskada, cytolytisk hepatit som kan leda till akut leversvikt.
Hud och subkutan vävnad	Klåda, urtikaria, hudutslag.	Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Steven-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos, läkemedelsutslag som ofta återkommer på samma ställe (se avsnitt 4.4), klåda.
Njurar och urinvägar		Urinretention. I samband med långtidsanvändning kan eventuell njurskada inte helt uteslutas.
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		Trötthet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk-förhållande. 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

Paracetamol metaboliseras i levern. I terapeutiska doser påverkar paracetamol inte leverfunktionen, men vid riklig överdos, till exempel i samband med självmordsförsök, kan allvarlig eller letal levernekros uppkomma. Risken för förgiftnings, inklusive förgiftnings som leder till döden, är

förhöjd hos äldre personer, små barn och patienter som har funktionsstörningar i levern, som använder rikligt med alkohol, som har en kronisk näringsrubbning eller som samtidigt behandlas med enzyminducerande läkemedel.

Symtom:

Symtom under det första dygnet efter överdosering av paracetamol är blekhet, illamående, kräkningar, aptitlöshet och buksmärter. Patienten kan ha störningar i glukosmetabolismen. Överdoser med paracetamol kan orsaka hepatisk cytolys, vilket kan leda till hepatocellulär insufficiens, blödningar i magtarmkanalen, metabolisk acidosis, encefalopati, disseminerad intravasal koagulation, koma och död. Ökade nivåer av levertransaminaser, laktatdehydrogenas och bilirubin med en minskning av protrombinnivån kan uppkomma 12–48 timmar efter akut överdosering. Överdoser kan också leda till pankreatit, akut njursvikt och pancytopeni.

Akut njursvikt och akut tubulusnekros kan utvecklas, även om patienten inte har svåra leverskador. Även hjärtrytmrubbningar har beskrivits. En dos på över 10 g paracetamol orsakar sannolikt leverskada hos vuxna personer. Orsaken till detta anses vara att en toxisk metabolit av paracetamol binder permanent till levervävnad (den detoxifieras vanligen tillräckligt under påverkan av glutatation när paracetamol tas i normala doser).

Behandling:

Även om betydande tidiga symtom inte kan observeras, ska patienten brådskande föras till sjukhus för omedelbar vård. Behandlingen är medicinskt kol i normala doser, ventrikeltömning kan övervägas.

Paracetamolkoncentrationen i serum ska mätas omedelbart. Intravenös behandling med acetylcystein påbörjas så snabbt som möjligt utan att vänta på resultatet av koncentrationsbestämningen. Behandlingen har bäst effekt inom 10 timmar efter intaget av paracetamol. Den kan dock ge visst skydd upp till 48 timmar efter intaget av paracetamol. Då ges en förlängd behandling.

Dosering av acetylcystein:

Intravenöst: Initialt 150 mg/kg i 200–300 ml isoton infusionslösning (5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning) under 15 minuter, därefter 50 mg/kg i 500 ml infusionslösning under 4 timmar och därefter 100 mg/kg i 1000 ml infusionslösning under 16 timmar.

Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus samt vätske- och elektrolytstatus är nödvändig. Lever- och njursviktterapi och även dialysbehandling kan bli aktuell. Vid behandling av paracetamolintoxikation ska Giftinformationscentralen alltid kontaktas (tfn 0800 147111).

Övriga åtgärder beror på paracetamolintoxikationens svårighetsgrad och karaktär samt hur de kliniska symtomen fortskrider. De övriga åtgärderna ska följa allmänna behandlingsprogram för intensivvård.

Kodein

Symtom:

Sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression (som kan vara långdragen vid intag av depotpreparat), maximalt miotiska pupiller. Blek och fuktig hud. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetlöshet, cirkulationssvikt, lungödem. Acidosis, muskeltkramp (framför allt hos barn), eventuell hypokalemi och hypokalcemi. Illamående, kräkningar, förstoppning. Vid allvarlig förgiftning risk för hjärtmuskelskada, rhabdomyolys och njursvikt.

Behandling:

Medicinskt kol; ventrikeltömning kan övervägas. Allmänt ska behandlingen vara symtomatisk: återställ tillräckligt gasutbyte genom att säkerställa öppna luftvägar och använda mekanisk ventilation. Antidot vid andningsdepression är opioidantagonisten naloxonhydroklorid, som ska ges intravenöst. Initialt ges naloxon 0,4 mg till vuxna (till barn 0,01 mg/kg) långsamt i.v. Dosen ökas vid behov successivt tills andningsdepressionen är hävd. Naloxon är en kompetitiv antagonist och den har kort halveringstid, och därför kan stora och upprepade doser vara nödvändiga vid allvarlig förgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, ACT-kod: N02AA59

Panacod innehåller paracetamol och kodein, som har perifer respektive central verkan.

Verkningsmekanismen för den analgetiska effekten av paracetamol är inte fullständigt utredd.

Bindning av fria syreradikaler som uppkommer vid prostaglandinsyntesen är sannolikt en viktig faktor. Till skillnad från andra icke-steroida antiinflammatoriska medel hämmar paracetamol inte syntesen av prostaglandiner. Paracetamol orsakar inte irritation i magtarmkanalen. Paracetamol påverkar inte trombocyttaggregationen eller blödningstiden. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra och av ulcuspatienter.

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom μ -opioidreceptorer, trots att kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin. Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visats sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

5.1 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol och kodein absorberas snabbt och så gott som fullständigt. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom en timme. Den analgetiska effekten uppkommer efter ½–1 timme och den maximala effekten efter cirka 2 timmar.

Paracetamol och kodein utsöndras via njurarna. Halveringstiden för paracetamol är efter terapeutisk dosering ca 2–2½ timmar. Paracetamol metaboliseras i levern i huvudsak genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del metaboliseras även oxidativt via cytokrom P450, varvid den reaktiva mellanmetaboliten binds till glutation i levern samt utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Av den terapeutiska dosen utsöndras cirka 2–3 % oförändrat, cirka 80–90 % som glukuronid och sulfat, och en mindre mängd som cystein- och merkaptursyrekonjugat.

Halveringstiden för kodein är ca 2–3 timmar, och efter metabolisering utsöndras substansen främst som kodein- och norkodeinkonjugat samt även (ca 20 %) som morfinkonjugat och fritt kodein. Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering till kodein-6-glukuronid. Andra mindre metabolismvägar omfattar O-demetylering till morfin och N-demetylering till norkodein, och efter O- och N-demetylering bildas normorfin. Morfin och norkodein omvandlas vidare till glukurokonjugat. Oförändrat kodein och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via urinen inom 48 timmar (84,4 ± 15,9 %).

O-demetylering av kodein till morfin katalyseras av cytokrom P450 isoenzym 2D6 (CYP 2D6), vilken uppvisar genetisk polymorfism, som kan påverka effekten och toxiciteten av kodein. Genetisk polymorfism hos CYP2D6 leder till fenotyper av ultrasnabba, extensiva och långsamma metaboliserare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende reproduktionseffekter och effekter på utveckling utförda enligt gällande riktlinjer saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett

Pregelatiniserad stärkelse

Majsstärkelse

Povidon

Kaliumsorbat

Mikrokristallin cellulosa

Stearinsyra

Talk
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium (typ A)

Brustablett

Natriumvätekarbonat
Sorbitol
Sackarinnatrium
Natriumlaurylsulfat
Vattenfri citronsyra
Vattenfri natriumkarbonat
Povidon
Silikonlösning 200/350 (dimetikon)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tablett: 20, 50, 100. Tabletterna är förpackade i klara PVC- (polyvinylklorid)/aluminium- eller vita PVC/pappers/aluminium- blisterförpackningar. Blisterförpackningarna med tablett är dessutom förpackade i kartongförpackningar.

Brustablett: 20, 50, 60, 100. Brustabletterna är förpackade i värmeförseglade laminatstrips, som består av papper/polyeten/aluminiumfolieskikt. Laminatstripsen med brustabletter är dessutom förpackade i kartongförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tablett: 10294
Brustablett: 11050

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Tablett:

Datum för det första godkännandet: 12.9.1990

Datum för den senaste förnyelsen: 9.1.2008

Brustablett:

Datum för det första godkännandet: 30.8.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 9.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.8.2022