

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Spasmofen suppositorier

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 suppositorium innehåller:

Metylskopolaminnitrat 0,5 mg, kodeinhydrokloriddihydrat 0,8 mg, morfinhydroklorid 13 mg, noskapinhydroklorid 6 mg, papaverinhydroklorid 40 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium

Vita till gulvita suppositorier.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Smärtor av olika slag, där morfin och opiater kommer ifråga, t ex vid spastiska krampstillstånd i glatt muskulatur, särskilt i gall- och urogenitalia samt mag-tarmkanalen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

1 Suppositorium 1-4 gånger per dygn. Effekt erhålls efter ca 30 minuter och varar 3-5 timmar.

Spasmofen ska användas i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid. Denna dos kan tas upp till 4 gånger dagligen med minst 6 timmars mellanrum.

Pediatrisk population

Spasmofen är inte godkänd till behandling av barn under 18 år.

Utsättning av behandling

Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering. Dosen ska därför sänkas gradvis före utsättningen.

4.3 Kontraindikationer

- Sekretstagnation och andningsdepression.
- Orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6

4.4 Varningar och försiktighet

- Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
- Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma, obstruktion i övre luftvägarna, skallskador, peritonealdialys, hypotension vid hypovolemi, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion, inflammatoriska magsjukdomar, pankreatit, gallvägs- eller uretärspasm och vid behandling av äldre patienter.
- Attack av akut glaukom, orsakad av pupillvidgning, kan utlösas hos en person med grund främre kammare och trång kammervinkel, ett tillstånd som dock är ovanligt.

Hyperalgesi som inte svarar på en ytterligare dosökning av morfin kan inträffa, särskilt vid höga doser. Det kan vara nödvändigt att sänka morfindosen eller ändra opioiden.

Morfin har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidagonister och ska användas med särskild försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller narkotikamissbruk.

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfidoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

Risker med samtidig användning av läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel

Samtidig användning av Spasmofen och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av opioider, barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Spasmofen samtidigt med barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom

Ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sicklecellsjukdom som behandlas med morfin under en vasookklusiv kris gör att symtomen på akut bröstsyndrom måste övervakas noga.

Binjureinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjureinsufficiens som kräver övervakning och substitutionsterapi med glukokortikoid. Symtomen på binjureinsufficiens kan t.ex. bestå av illamående, kräkningar, aptitlöshet, utmattning, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Sänkta könshormoner och ökat prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med sänkta halter av könshormoner och ökat prolaktin. Symtomen omfattar sänkt libido, impotens eller amenorré.

CYP2D6-metabolism

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normala förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Förekomst (%)
afrikaner/etiopier	29
afroamerikaner	3,4 - 6,5
asiater	1,2 - 2
kaukasier	3,6 - 6,5
greker	6
ungrare	1,9
nordeuropéer	1 - 2

Beroende och utsättningssymtom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid medlet används, och med högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

Under den första dagen av samtidig behandling med P2Y12-hämmare och morfin har minskad effekt av P2Y12-hämmare observerats (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Spasmofen bör undvikas:

Alkohol förstärker den andningsdepressiva effekten av morfin. Kombinationen bör därför undvikas.

Läkemedel såsom, barbiturater, bensodiazepiner, eller andra CNS-depressiva läkemedel:

Samtidig användning av opioider och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

MAO-hämmare:

MAO-hämmare kan potentiella effekten av morfin (andningsdepression och hypotension). Serotonergt symtom har rapporterats vid samtidig behandling med petidin och MAO-hämmare, och kan därför ej uteslutas vid kombinationen morfin och MAO-hämmare.

P2Y12-hämmare

Fördröjd och minskad exponering för orala P2Y12-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och gäller även andra opioider. Klinisk betydelse är okänd, men data tyder på potentiellt minskad effekt av P2Y12-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y12-hämmare samtidigt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y12-hämning bedöms vara avgörande, kan användning av parenteral P2Y12-hämmare övervägas.

Följande kombinationer med Spasmofen kan kräva dosanpassning:

Gabapentin:

Beakta risken för CNS-symtom i valet av behandling. Om de två läkemedlen ges samtidigt, överväg att minska gabapentindosen. Patienterna ska därför monitoreras noggrant vad avser tecken på CNS-depression, såsom somnolens, och gabapentin- eller morfindosen ska minskas i enlighet därmed.

Rifampicin:

Rifampicin inducerar metabolismen av morfin och kodein på ett sätt att plasmakoncentrationen av morfin (i form av modersubstans alternativt aktiv metabolit) sjunker.

Amitriptylin, klomipramin, samt nortriptylin:

Amitriptylin, klomipramin samt nortriptylin förstärker den analgetiska effekten av morfin. Detta kan delvis sammanhålla med att medlet ökar morfinets biologiska tillgänglighet.

Kinidin, neuroleptika, antidepressiva inklusive vissa SSRI:

Enstaka fallrapporter har indikerat en möjlig interaktion mellan kodein och serotoninhöjande läkemedel såsom MAO-hämmare eller SSRI vilket kan framkalla serotonergt syndrom.

Kodein är sannolikt verksamt genom att O-demetyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering motverkas av en rad hämmare av CYP2D6, t ex kinidin, terbinafin, samt vissa medel i grupperna neuroleptika (såsom perfenazin, tioridazin, haloperidol, zuklopentixol, risperidon), icke selektiva MAO-hämmare, och SSRI (framförallt fluoxetin och paroxetin).

Warfarin:

Samtidig tillförsel av noskapin i hostdämpande läkemedel har rapporterats att kunna leda till en ökad effekt av warfarin. Mängden noskapin i Spasmofen är liten och risken för en klinisk betydelsefull interaktion är därför ringa.

Den kliniska betydelsen av följande kombination är oklar:

Baklofen:

Kombinationen morfin och intratekalt givet Lioresal orsakade blodtryckssänkning hos en patient. Risken för att denna kombination kan orsaka apné eller andra CNS symtom kan inte uteslutas.

Metylfenidat:

Metylfenidat kan öka den analgetiska effekten av morfin. Vid samtidig behandling bör man överväga att sänka dosen av morfin.

Nimodipin:

Nimodipin kan öka den analgetiska effekten av morfin. Vid samtidig behandling bör man överväga att sänka dosen av morfin.

Ritonavir:

Morfinnivåer kan minska beroende på induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare (bostrare) av andra proteashämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Analgetika av morfintyp kan förorsaka neonatal andningsdepression. Under 2-3 timmar före väntad förlossning bör dessa preparat endast ges på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för barnet. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas. Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödande vård.

Amning

Spasmofen ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Morfin passerar över i modersmjölk.

Vid terapeutiska doser kan kodein och dess metabolit förekomma i mycket små mängder i modersmjölk och det är osannolikt att det ammade barnet påverkas. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i modersmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

Uppgift saknas om metylskopolaminnitrat passerar över i modersmjölk.

Fertilitet

Djurförsök har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet (se 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Spasmofen kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För detta preparat finns inte modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för bedömning av biverkningsfrekvens.

Effekterna reflekterar morfinets primära verkan på det autonoma nervsystemet. Vid högre doser kan metylskopolaminets antikolinerga effekt framträda.

Ca 20 % av patienterna drabbas av illamående och kräkningar. De flesta biverkningarna är dosberoende.

Morfin:

Immunsystemet:

Sällsynta: anafylaktoida reaktion

Endokrina systemet:

Vanliga: ökad ADH-frisättning.

Psyksiska störningar:

Mindre vanliga: dysfori.

Ingen känd frekvens: eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar, beroende.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: sederig, yrsel.

Mindre vanliga: andningsdepression, desorientering.

Ingen känd frekvens: Hallucinationer, delirium, kramper, myokloni, dåsighet, huvudvärk, allodyni, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros.

Ögon:

Vanliga: mios.

Mindre vanliga: omtöckning, ackommodationsstörningar

Ingen känd frekvens: synrubbingar (dimsyn, nystagmus, dubbelseende).

Hjärtat:

Mindre vanliga: hjärtarytmi

Sällsynta: palpitation, takykardi, synkopé.

Ingen känd frekvens: bradykardi.

Blodkärl:

Sällsynta: ortostatisk hypotension, hypotension, hypertension, perifert ödem.

Andningsvägar bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga: bronkokonstriktion.

Ingen känd frekvens: lungödem

Magtarmkanalen:

Vanliga: obstipation, illamående, kräkningar.

Ingen känd frekvens: muntorrhet.

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: gallvägsspasm.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: pruritus.

Ingen känd frekvens: urtikaria, svettning, hudutslag, rodnad.

Njurar och urinvägar:

Vanliga: urinretention.

Mindre vanliga: urinvägsspasm.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Ingen känd frekvens: förlust av libido, impotens.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:

Ingen känd frekvens: hypotermi, läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens).

Beskrivning av valda biverkningar

Symtom på läkemedelsutsättning: dysfori, ångest/oro

Sederingen avtar som regel efter några dagars tillförsel. Illamående och kräkningar avtar ofta vid längre tids bruk. Spasm i gall- och urinvägar kan uppträda hos disponerade personer. Den andningsdepressiva effekten är dosberoende och utgör sällan något kliniskt problem. Tillvänjning och tolerans brukar ej medföra några problem vid behandling av svåra cancersmärter.

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Avseende hantering, se 4.4.

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärter (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysfori, ångest/oro och irritabilitet. Vid läkemedelsberoende är "drogbegär" ofta involverat.

Metylskopolamin:

Ögon:

Mindre vanliga: Ackommodationsstörningar

Hjärtat:

Mindre vanliga: Hjärtarytmi

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Obstipation

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: Urtikaria, pruritus

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: Urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: Muntorrhet med risk för tand- och munslemhinneskador

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet

1 suppositorium till 6 mån. barn samt 2-åring gav måttlig till allvarlig intoxikation.

Opioider

TOXICITET: Barn och äldre är generellt känsligare för denna grupp av substanser. Toxiciteten potentieras av barbiturater, hypnotika och alkohol.

Morfin:

TOXICITET: Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till 120 - 200 mg. Toxisk dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till 40 - 60 mg. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar den toxiska effekten.

SYMPTOM: Typisk symptomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression, maximalt miotiska pupiller. Hypotoni. Blek, fuktig hud. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstilletånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt och lungödem. Acidosis, kramper (särskilt barn), ev hypokalemi och hypokalcemi. Illamående, kräkningar och obstipation. Vid allvarlig förgiftning risk för hjärtmuskelskada, rhabdomyolys och njursvikt. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens. Aspirationspneumoni.

BEHANDLING: Om befogat ventrikeltömning, kol laxantia (vid peroral exposition). Naloxon 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt intravenöst initialt., dosen ökas vid behov successivt tills andningsdepressionen är hävd. Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ. Utebliven effekt av naloxon på andningsdepressionen talar mot förgiftning med morfin eller andra analgetika av morfintyp (N02A). Respiratorbehandling på vid indikation (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan ej ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation. (Hos narkomaner kan naloxon framkalla abstinenssymtom.) Vätska intravenöst (elektrolytlösning, glukos), blodgaskontroll, acidoskorrektion. Symtomatisk terapi.

Metylskopolamin:

TOXICITET: Resorberas ofullständigt peroralt, högre resorption sublinguallt. 0,6 mg metylskopolamin under 2 dygn till 1 mån. barn och 0,9 mg till 2½ mån. barn gav allvarlig intoxikation.

Kodein:

TOXICITET: Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla särskilt känsliga. Letal dos till vuxna anges till (0,5-)0,8-1 g. 20 mg under 24 timmar till spädbarn (3 kg) gav allvarlig intoxikation. 30 mg till 11 månaders barn gav lindrig intoxikation. Vid doser över 5mg/kg finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

SYMPTOM: se Morfin. Därutöver (spec. barn) kramper, hudrodnad och ansiktsödem.

BEHANDLING: se Morfin.

Papaverin:

TOXICITET: 80 mg till 2-åring samt 400 mg till 12-åring gav lindrig intoxikation. 2 g till vuxen gav efter ventrikeltömning lindrig till måttlig, 15 g till vuxen gav måttlig till allvarlig intoxikation.

SYMPTOM: Dåsighet, huvudvärk, yrsel, medvetandesänkning. Sinustakykardi, ortostatisk hypotension. Flush, svettningar, gastrointestinala besvär. Hyperglykemi, laktacidosis. Vid stora doser takypné, hyperventilation, ev apné. Arytmier inklusive ventrikulära arytmier ses främst vid i.v. administrering.

BEHANDLING: Om befogat ventrikeltömning, kol. Symtomatisk terapi.

Noskapin:

TOXICITET: 100-175 mg till småbarn gav ingen lindrig, 250-400 mg gav efter koltillförsel lindrig, 400 mg till 13-åring samt 750-1000 mg till vuxna gav lindrig intoxication.

SYMPTOM: Huvudvärk, yrsel, slöhet, somnolens, illamående, kräkningar.

BEHANDLING: Om befogat ventrikeltömning, kol. Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider i kombination med spasmolytika

ATC-kod: N02AG01

Spasmofen är ett kombinationspreparat av metylskopolaminnitrat och opiumalkaloider motsvarande ett totalextrakt av opium förstärkt med papaverin.

Morfin:

Morfin är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärtröskeln. Morfin utövar troligen sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Hos äldre patienter tilltar den smärtstillande effekten av morfin. Till morfinets centralnervösa effekter hör även andningsdepression, psykiska symtom, illamående och kräkning, mios samt frisättning av antidiuretiskt hormon.

Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen. Denna effekt kan leda till andningsinsufficiens hos patienter med nedsatt ventilationsförmåga till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra farmaka. En ökad risk för andningsdepression finns vid behandling av äldre patienter.

Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta. Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Morfin metaboliseras via konjugering till de 2 huvudmetaboliterna morfin-6-glukuronid (M6G) och morfin-3-glukuronid (M3G). Små mängder av morfin-3,6-diglukuronid kan också bildas. M3G har liten affinitet till opioidreceptorer, dvs ingen dokumenterad analgetisk effekt, men kan bidra till excitatorisk effekt. M6G är dubbelt så potent som morfin vid systemisk tillförsel, och de farmakologiska effekterna av M6G kan inte särskiljas från morfinets. Vid kronisk administrering står det för en signifikant andel av morfinets analgetiska effekter.

Genom stimulering av dopaminreceptorer i "triggerzonen" i förlängda märgen kan illamående och kräkningar förekomma. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer vid morfinbehandling. Morfin ökar tonus i den glatta muskulaturen i mag-tarmkanalen. Detta leder till obstipation genom förlångsammad passage av födan genom mag-tarmkanalen. Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar, varför morfin är mindre lämpligt vid gallvägs- eller uretärspasm.

Morfin har beroendeframkallande egenskaper och tolerans kan utvecklas mot morfineffekterna. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

Kodein:

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom μ -opioidreceptorer, fastän kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin.

Papaverin:

Papaverin påverkar kroppens celler på många sätt, hämning av nedbrytningen av cykliskt AMP, hämning av energimetabolismen, blockad av cellulär purin- och pyrimidintransport är några av de viktigaste. Till följd kan i stort sett alla kroppens celler påverkas. Relaxering av glatt muskulatur i kärl- och gastrointestinalkanalen uppträder vid relativt låga koncentrationer. Hjärt-, lever-, njur- och CNS-effekter har också påvisats.

Noskapin:

Noskapin har en centralt hostdämpande effekt, som kan jämföras med effekten av kodein. Noskapin saknar vanebildande egenskaper.

Metylskopolamin:

Metylskopolamin är ett perifert verkande antikolinergikum som utövar sin effekt via perifera muskarinreceptorer vilket bland annat leder till en reduktion av den gastrointestinala motiliteten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Morfin:

Halveringstiden i plasma är 2 - 4 timmar.

Morfins distributionsvolym är ca 3 liter/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35%. Clearance är ca 24 ml/min/kg. Morfin har ej dosberoende kinetik. Den biologiska tillgängligheten av morfin kan öka vid levercancer. Morfin metaboliseras i levern till de 2 huvudmetaboliterna morfin-3-glukonurid (saknar analgetisk effekt men kan bidra med excitatoriska effekter) samt morfin-6-glukonurid (mer potent än morfin själv). Små mängder av morfin-3,6-diglukuronid kan också bildas. Morfin och dess metaboliter genomgår enterohepatisk cirkulering. Eliminationen av morfin sker främst genom glukuronidering och utsöndringen av oförändrat morfin i urinen utgör <0,1%. M6G utsöndras via urinen, vilket gör att M6G kan ackumuleras vid nedsatt njurfunktion. Nedsatt lever- och njurfunktion påverkar eliminationen av substansen.

Kodein:

Halveringstid i plasma är 3 - 4 timmar.

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering men via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6. Kända långsamma metaboliserare avseende enzymet CYP2D6 kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin.

Papaverin:

Uppgifter saknas om halveringstid.

Noskapin:

Halveringstid är ca 2 timmar.

Metylskopolamin:

Uppgifter saknas om halveringstid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Morfin:

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett, vattenfri kolloidal kiseldioxid, glycerolmonostearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år vid förvaring vid 2°C - 8°C (i kylskåp).

12 månader vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar se 6.3 Hållbarhet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suppositorier 5 och 10 st (ask).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda AB

Box 906

170 09 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3183

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 23 mars 1947

Förnyat godkännande: 1 januari 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-10-23