

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Altermol 500 mg/30 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller paracetamol 500 mg och kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 18 mg laktosmonohydrat (se även avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till nästan vit, kapselformad, plan, fasad, odragerad tablett, 17,5 x 7 mm, präglad med "PC2" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opiodkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte är tillräcklig.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:

1-2 tabletter 1-4 gånger per dygn. Den maximala dygnsdosen av kodein ska inte överskrida 240 mg.

Pediatrik population:

Ungdomar från 12 år:

I den pediatrika populationen 12-18 år ska dosen primärt baseras på kodeinkomponenten och kroppsvikten. Rekommenderad singeldos av kodein är 0,5-1 mg kodein/kg, maximalt 4 gånger dagligen.

Dosen av Altermol justeras så att paracetamolkomponenten inte överstiger 15 mg/kg/dos (upp till 60 mg/kg/dag).

Eftersom Altermol tabletten inte kan delas, kan barn som väger mindre än 34 kg inte behandlas utan att överskrida den maximala rekommenderade dosen paracetamol.

Barn under 12 år:

Kodein ska inte användas till barn under 12 år p.g.a. risken för morfinintoxikation beroende på den varierande och oförutsägbara metabolismen av kodein till morfin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Altermol är kontraindicerat vid:

- Gallväggsspasm.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Till barn (0-18 år) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktivt sömnapné syndrom p.g.a. en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4).
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet vid akut asthma bronchiale.

Risk för beroendeutveckling föreligger vid höga doser och långvarig användning. Altermol bör inte förskrivas till patienter med missbrukstendenser då risken för intag av excessiva doser av centralt verkande analgetika i denna patientgrupp är förhöjd.

Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska tecken på leverskadan debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Antidot bör ges så tidigt som möjligt. Se även avsnitt 4.9 Överdoser.

CYP2D6 metabolism

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas.

Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat. Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

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

Population	Förekomst %
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4-6,5 %
Asiater	1,2 -2 %
Kaukasier	3,6-6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1-2 %

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av kodein och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva kodein samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att kodein, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar inklusive dödsfall (se även avsnitt 4.3). Alla barn erhöll kodeindoser inom lämpligt dosintervall. Däremot fanns det belägg för att dessa barn antingen var ultrasnabba eller extensiva metaboliserare avseende förmågan att metabolisera kodein till morfin.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Kodein rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion inkluderande neuromuskulära sjukdomar, allvarliga hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre

luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på morfinintoxikation.

Altermol tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Altermol bör undvikas: kinidin.

Följande kombinationer med Altermol kan kräva dosjustering:

- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Warfarin
- Enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)
- Rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Probenecid
- Metoklopramid
- Kolestyramin
- Kloramfenikol

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Kodein

Farmakokinetiska interaktioner:

Effekten av kodein orsakas sannolikt av dess O-demetylering till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering hämmas av vissa läkemedel, t ex kinidin, terbinafin, vissa antidepressiva läkemedel och neuroleptika m.fl. Dessa medel motverkar därför effekten av kodein. Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter.

Direkta studier har gjorts med kinidin som är en mycket stark hämmare av CYP2D6 och kombinationen bör därför undvikas.

Neuroleptika och antidepressiva läkemedel har också en hämmande effekt på CYP2D6 vilket medför att kombinationerna kan kräva dosjustering.

Enzyminducerande läkemedel t.ex. rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, johannesört (*Hypericum perforatum*) m.fl. kan ge minskade plasmakoncentrationer av morfin (se även interaktion med paracetamol nedan).

Paracetamol

Farmakodynamiska interaktioner:

Studier har visat att effekten av *warfarin* kan förstärkas vid behandling med paracetamol. Effekten synes öka med ökande

doser paracetamol men kan uppträda redan vid doser om 1,5 - 2,0 g paracetamol per dygn i minst 5-7 dygn. Enstaka normala doser paracetamol anses ej ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner:

Enzyminducerande substanser, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin, fenobarbital, karbamazepin*) har i farmakokinetiska studier visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. *rifampicin* och *johannesört (Hypericum perforatum)* misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom kan dessa ämnen öka hepatotoxicitet av paracetamol p.g.a. ökad och snabbare bildning av toxiska metaboliter. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av enzyminducerande substanser.

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 samtidig behandling med probenecid.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan ökas av *metoklopramid*, men substanserna kan ges i kombination.

Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*.

Kolestyramin bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt skall uppnås.

Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Paracetamol: : En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildning, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om så är kliniskt motiverat men ska ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Kodein: Bör användas med försiktighet under första trimestern. Vid långvarig behandling under graviditet bör risken för neonatal abstinens beaktas.

Amning:

Kodein är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Altermol kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Cirka 15 % beräknas få biverkningar, vilka i huvudsak kan kopplas till den farmakologiska effekten av kodein. Biverkningarna är dosrelaterade.

I tabellen nedan är alla biverkningar klassificerade efter organsystem och frekvens.

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).

Frekvens	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Organsystem				
Immunsystem			Allergisk reaktion Angioödem	
Magtarmkanalen	Illamående Förstoppning			Pankreatit
Lever och gallvägar		Gallvägsdyskines	Leverskada	
Hud och subkutan vävnad			Exantem Urtikaria	
Allmänna symtom och/eller	Trötthet			

symtom vid administreringsstället				
Undersökningar			Kreatininste gring	

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Lever-skada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.

Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

Gallvägsdyskinesi kan förekomma hos predisponerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Vid överdosering med denna kombination är de huvudsakliga riskerna paracetamols hepatotoxiska verkan och den andningsdeprimerande effekten av kodein.

Toxicitet: 2 tabletter Altermol 500 mg/30 mg till 5-åring gav efter koltillförelse ej några symtom. 20-30 tabletter Altermol 500 mg/30 mg till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Paracetamol

Vid överdosering kan konjugationsförmågan i levern mättas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms, vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas.

Initialt efter intaget och under de första dyggen förekommer eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats.

Toxicitet:

5 g under 24 timmar till 3 ½ åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till barn och vuxna är i regel >140 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande substanser såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (*Hypernicum perforatum*) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Behandling:

Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylcystein är antidot och behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein kan dock ge visst skydd även efter 10 timmar men då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt. Lever- och njursviktterapi blir ofta aktuell i de fall tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation bli aktuell.

Kodein

Huvudsymtomen är av samma typ som vid morfinintoxikation; sänkt medvetandegrad, andningsdepression, miotiska pupiller. Framför allt hos barn kan kramper, erytem och ansiktsödem förekomma. Vid högre doser kan hypoxi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt och lungödem utvecklas.

Toxicitet:

Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Letal dos för 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 > 5 mg/kg finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Behandling:

Behandlingen är symtomatisk och syftar till att säkra andningen. Naloxon är antidot och häver andningsdepressionen. Naloxon kan dock inte ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kodein och paracetamol, ATC-kod: N02AJ06

Altermol är ett kombinationsanalgetikum innehållande paracetamol och kodein, som är två analgetiska substanser med olika verkningsmekanismer. Paracetamol är ett anilidderivat med analgetisk effekt.

Den analgetiska effekten sammanhänger troligen med att paracetamol-molekylen kan fånga upp och oskadliggöra fria OH(-)- och O(-)radikaler, som bildas vid till exempel en vävnadsskada. Paracetamol hämmar även enzymet prostaglandinsyntetas i CNS och torde därmed höja smärtröskeln. Paracetamol är en svag hämmare av prostaglandinsyntesen i perifer vävnad.

Till skillnad från acetylsalicylsyra ger paracetamol inte gastrointestinal irritation eller ökad blödningsbenägenhet.

Kodein har centrala analgetiska egenskaper som förmodligen beror på dess opiatreceptor effekt på CNS.

Analgetisk effekt erhålls efter ½-1 timme och maximal effekt inom ca två timmar.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Paracetamol och kodein absorberas snabbt och så gott som fullständigt, och maximala plasmakoncentrationer uppnås inom en timme. Paracetamol och kodein utsöndras via njurarna.

Halveringstiden för paracetamol är efter terapeutisk dosering ca 2-2½ timmar, och substansen metaboliseras genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del metaboliseras även oxidativt och binds till glutation. Det utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering. 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 p.g.a. utebliven bildning av morfin.

Halveringstiden för kodein är ca 2-3 timmar, och efter metabolisering utsöndras substansen i urinen främst som kodein- och norkodeinkonjugat samt även (ca 20 %) som morfinkonjugat och fritt kodein.

Kodein

Speciella patientgrupper:

Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering men via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Denna

reaktion katalyseras av enzymet CYP2D6. Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar p.g.a. sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt p.g.a. utebliven bildning av morfin. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6-kodande gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin när de får kodein och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar (se även avsnitt 4.4 och 4.6). Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion som kan leda till ökad koncentration av den aktiva metaboliten morfin-6-glukuronid. Den genetiska uppsättningen för CYP2D6 kan bestämmas med genotypning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Paracetamol

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Stearinsyra

Povidon

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Talk (E553b)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Al/klar PVC): 10, 20, 50 och 100 tabletter.
HDPE-burk (vit burk av polyeten): 100 och 250 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50802

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2015-11-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-08-02