

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PANACOD tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Parasetamoli 500 mg, kodeiinifosfaattihemihydraatti 30 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkea päällystämätön kapselinmuotoinen tabletti, koko 17,46x7,14 mm, merkintä 72M.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eri syistä johtuvat kiputilat.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

1-2 tablettia 1-4 kertaa päivässä.

Parasetamolivalmisteet on tarkoitettu vain tilapäiseen käyttöön.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Sappitiehytspasmi. Yliherkkyys parasetamolille, kodeiinille tai apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava akuutissa keuhkoastmassa. Alkoholien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Kodeinia sisältäviä valmisteita ei tule määrätä potilaille, joilla on taipumusta keskushermostoon vaikuttavien aineiden väärinkäyttöön. Parasetamolien 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 kudosnekroosia. Maksavaurion kliiniset oireet ilmaantuvat tavallisesti vasta parin vuorokauden kuluttua. Tästä johtuen on erittäin tärkeää, että myrkytys hoito aloitetaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jolloin ylisuurten annosten aiheuttama maksavaurio voidaan estää tai rajoittaa.

Panacodia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

##### *Ultranopeat metaboloijat*

Noin 1 %:lla valkoihoisista ihmisistä voi muodostua suuria määriä aktiivisia metaboliitteja, esim. morfiinia, jopa terapeuttisilla annoksilla CYP2D6entsyymien suuren aktiivisuuden vaikutuksesta (ultranopea metabolia). 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 kodeinia saanut ultranopea metaboloija (ks. myös kohta 4.6).

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Panacod-valmisteen käyttöä seuraavien lääkeaineiden kanssa tulee välttää:  
kinidiini ja neuroleptit.

Kodeiinin vaikutus perustuu todennäköisesti siihen, että se O-demetyloituu morfiiniksi CYP 2D6-entsyymien vaikutuksesta. Useat "2D6-substraatit", esim. kinidiini, masennuslääkkeet ja neuroleptit estävät tätä bioaktivaatiota. Siksi ne estävät kodeiinin vaikutusta.

Panacod-valmisteen samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa voi vaatia annoksen muuttamista: masennuslääkkeet, kloramfenikoli, probenesidi, rifampisiini ja varfariini.

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

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

Tapaus-verrokki-tutkimukset viittaavat siihen, että parasetamolien toistuvaisanto voi voimistaa varfariinin vaikutusta, etenkin jos annos on yli 9 g viikossa. Parasetamolien satunnaisella käytöllä normaaliannoksina ei katsota olevan vaikutusta.

Entsyymi-induktorit, kuten tietyt epilepsialääkkeet, vähentävät parasetamolien biologista hyötyosuutta lisäämällä sen glukuronihappokonjugaatiota.

Alkoholi lisää Panacodin rauhoittavaa sekä mahdollista hengitysdepressiovaikutusta.

#### 4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

##### *Raskaus*

Parasetamoli: Ei tunneta riskejä käytettäessä raskauden aikana.

Kodeiini: Neonataalisten vieroitusoireiden riski tulee ottaa huomioon pitkäaikaisen käytön yhteydessä raskauden aikana.

##### *Imetys*

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

Kodeiini: Kodeiini erittyy äidinmaitoon. Normaleissa tapauksissa lapsen kohdistuva riski on epätodennäköinen käytettäessä terapeuttisia annoksia. Kuitenkin aktiivisten metaboliittien, kuten morfiinin muodostumisessa kodeiinista on laajaa yksilöllistä vaihtelua (ks. myös kohta 4.4).

Imeväisellä on raportoitu kuolemaanjohtanut morfiinimyrkytys tapauksessa, jossa äiti oli terapeuttisia annoksia kodeiinia saanut ultranopea metaboloija. Imettävien äitien tulisi sen takia käyttää pienintä mahdollista kodeiiniannosta ja heitä tulisi opastaa tarkkailemaan lasta huolellisesti mahdollisten morfiinin yliannostusoireiden (kuten uneliaisuus, pienet pupillit, imemisvaikeudet, velttous ja hengitysvaikeudet) takia ja ottaa yhteyttä lääkäriin, jos epäilee morfiinimyrkytystä. Imettäville äideille ei suositella Panacodin pitkäaikaista käyttöä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Voi haitata suorituskykyä liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa tehtävissä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yleisoireet:

Väsytys, allergiset reaktiot  
Anafylaktinen sokki

Ruoansulatuselimistö:

Pahoinvointi, ummetus  
Erittäin harvoin ilmenee pankreatiittia.

Maksa ja sappi:

Sappitiehytdyskinesia, maksavaurio

Iho ja ihonalainen kudosis:

Eksanteema, angioedeema

Munuaiset ja virtsatiet:

Pitkäaikaiskäytön yhteydessä munuaisvaurion mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois.

Haittavaikutukset ovat riippuvaisia annosmäärästä. Morfiiniin verrattuna kodeiiniin aiheuttama riippuvuusriski on pieni, mutta huomioitava.

## 4.9 Yliannostus

*Parasetamoli*

Parasetamoli metaboloituu maksassa. Terapeuttisina annoksina parasetamoli ei vaikuta maksan toimintaan, mutta runsaiden yliannostusten esim. suisidiyritysten yhteydessä saattaa syntyä vakava tai letaali maksanekroosi.

Potilaat, joilla esiintyy oksidatiivisten maksaentsyymien induktiota, kuten alkoholistit, barbituraatteja käyttävät ja kroonisesta vajaaravitsemuksesta kärsivät, voivat olla erityisen herkkiä parasetamolien yliannostuksen toksisille vaikutuksille.

Ensimmäisen vuorokauden aikana parasetamolien yliannostusoireita ovat kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Maksavaurioita voi ilmetä 12 – 48 tunnin kuluessa ottamisesta. Potilaalla voi olla glukoosimetabolian häiriöitä ja metabolista asidoosia. Vakavassa myrkytyksessä maksan vajaatoiminta voi johtaa enkefalopatiaan, koomaan ja kuolemaan. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja akuutti tubulusnekroosi voivat kehittyä, vaikka potilaalla ei olisikaan vaikeita maksavaurioita. Myös sydämen rytmihäiriöitä ja haimatulehdusta on kuvattu.

Yli 10 g 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).

*Myrkytyksen hoidoksi suositellaan seuraavia toimenpiteitä:*

Mahahuuhtelu ja lääkehiili. Mikäli asetyylikysteiini annetaan suun kautta, lääkehiiltä ei käytetä (tällöin asetyylikysteiinin teho voi jäädä riittämättömäksi haittavaikutuksena ja myrkytyksen oireena ilmenevän oksentelun sekä lääkehiilen vaikutuksen vuoksi). Muussa tapauksessa annetaan lääkehiiltä tavanomaisin annoksin. Seerumin parasetamolikonentraation määrittäminen välittömästi. Ensisijaisesti suonensisäisesti annetun asetyylikysteiinihoidon teho on paras 8 tunnin kuluessa aloitettuna, mutta siitä on hyötyä vielä vakavan maksavaurion ilmaantumisen jälkeenkin. Asetyylikysteiinihoidon aloitus: Jos alle 24 tunnin sisällä nautittu parasetamoliannos on yli 7,5 g tai 150 mg/kg ja seerumin parasetamolipitoisuutta ei tiedetä (vakavissa myrkytyksissä hyötyä myös yli 24 tunnin kuluttua aloitettuna). Jos parasetamolikonentraatiot ylittävät seuraavat arvot kyseisinä ajankohtina: 1320 µmol/l (= 200 µg/ml) 4 tunnin, 660 µmol/l (= 100 µg/ml) 8 tunnin tai 330 µmol/l (= 50 µg/ml) 12 tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta.

*Asetyylikysteiiniannostus: Suonensisäisesti:* Aluksi 150 mg/kg 200-300 ml:ssa isotonista infuusioliuosta 15 minuutin ajan, sen jälkeen 50 mg/kg 500 ml:ssa 5 % glukoosiliuosta 5 tunnin ajan, sekä sen jälkeen 100 mg/kg 1000 ml:ssa 5 % glukoosiliuosta 16 tunnin ajan.

*Suun kautta:* aluksi 140 mg/kg, sen jälkeen 70 mg/kg joka neljäs tunti, laimennetaan sopivaan juomaan. Tarkka maksan- ja munuaistoiminnan, hyytymisstatuksen sekä neste- ja

elektrolyyttitatuksen seuranta. Maksan- ja munuaisenvajaatoiminnan hoito (myös dialyysi) voi tulla kyseeseen. Parasetamolimyrkytyksen hoidossa on aina syytä ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen (puh. 09-471977)

### *Kodeiini*

Oireet: Alentunut tajunnantaso, huomattava hengityslama (joka voi pitkittyä käytettäessä pitkävaikutteista lääkeainetta), 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, raskauden myrkytys ja munuaisten vajaatoiminta.

Hoito: Vatsantyhjennys, jos tarpeen, lääkehoito. 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 toistettavat 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.

Parasetamolien 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. Asetyyli- ja salisyylihapolle yliherkät potilaat ja ulcus-potilaat sietävät yleensä parasetamolia. Kodeiinin sentraalinen vaikutus perustuu sen vaikutukseen keskushermoston opiaattireseptoreihin.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Parasetamoli ja kodeiini imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan tunnissa. Analgeettinen vaikutus ilmenee 1/2-1 tunnin kuluttua ja maksimaalinen teho noin 2 tunnin kuluttua. Parasetamoli ja kodeiini erittyvät munuaisten kautta. Terapeuttisen annoksen jälkeen parasetamolien puoliintumisaika on noin 2-2 1/2 tuntia. Parasetamoli metaboloituu maksassa pääasiassa konjugaation kautta glukuronidiksi ja sulfaattiksi. Pienempi osa metaboloituu oksidatiivisesti sytokromi P450:n kautta, jolloin muodostunut reaktiivinen välimetaboliitti sitoutuu maksan glutationiin sekä erittyy kysteiini- ja merkaturikonjugaattina. Terapeuttisesta annoksesta erittyy noin 2-3 % muuttumattomana, noin 80-90 % glukuronidina ja sulfaattina, ja pienempi määrä kysteiini- ja merkaturikonjugaattina. Kodeiinin puoliintumisaika on noin 2-3 tuntia ja metabolian jälkeen se erittyy pääasiallisesti kodeiini- ja norkodeiinin konjugaattina sekä myös (noin 20 %) morfiinikonjugaattina ja vapaana kodeiinina.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

--

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Esigelatinoitu tärkkelys,  
maissitärkkelys,

povidoni,  
kaliumsorbaatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
steariinihappo,  
talkki,  
magnesiumstearaatti,  
kroskarmelloosinatrium (tyyppi A).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Tabletti 20, 50, 100. Tabletit on pakattu kirkkaisiin polyvinyylidikloridi (PVC) /alumiini läpipainopakkauksiin. Tablettien läpipainopakkaukset on edelleen pakattu pahvipakkauksiin.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

sanofi-aventis Oy  
Huopalahdentie 24  
00350 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10294

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.9.1990/9.1.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.12.2010