1. LEGEMIDLETS NAVN

Altermol 500 mg/30 mg tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg paracetamol og 30 mg kodeinfosfathemihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 18 mg laktosemonohydrat (se også pkt. 4.4)
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit, til nesten hvit, kapselformet, flat, udrasjert tablett med skråkant, 17,5 x 7 mm, preget med «PC2» på den ene siden og med delestrek på den andre siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Opioid-sensitiv smerte når analgetika med kun perifer effekt ikke er tilstrekkelig.

Kodein er indisert hos voksne, ungdom og barn 12 år eller eldre til behandling av akutte, moderate smerter som ikke anses for lindret med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:
1-2 tabletter 1-4 ganger i løpet av 24 timer. Maksimal daglig dose av kodein bør ikke overstige 240 mg.

Pediatrisk populasjon:

Ungdom fra 12 år og eldre:
I den pediatriske populasjonen i alderen 12-18 år skal dosen primært baseres på kodeinkomponenten og kroppsvekt. Anbefalt enkeltdose av kodein er 0,5-1 mg kodein/kg, maksimalt 4 ganger daglig. Dosen av Altermol bør justeres slik at paracetamolkomponenten ikke overstiger 15 mg/kg/dose (opp til 60 mg/kg/dag).

Da Altermol-tabletten ikke kan deles, kan ikke barn som veier mindre enn 34 kg behandles uten at den maksimale anbefalte paracetamoldosen overstiges.

Barn yngre enn 12 år:
Kodein skal ikke brukes til barn under 12 år på grunn av risikoen for opioidtoksisitet som følge av den varierende og uforutsigbare metabolismen av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Altermol er kontraindisert:
- Ved gallegangsspasmer.
- Ved overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hos alle pediatriske pasienter (i alderen 0-18 år) som gjennomgår tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktivt søvnapnésyndrom, på grunn av en økt risiko for å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4).
- Hos kvinner som ammer (se pkt. 4.6).
- Hos de pasientene man vet har ultrarask metabolisme via CYP2D6.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved akutt bronkial astma.

Forsiktighet bør utøves for astmapasienter med overfølsomhet mot acetylsalisylsyre, da milde bronkospasmiske reaksjoner har blitt rapportert ved paracetamolbruk (kryssreaksjon).
For pasienter med glutation-mangel, som ved sepsis, kan paracetamol øke risikoen for metabolsk acidose.

Risiko for å utvikle avhengighet ved høye doser og langvarig bruk. Altermol bør ikke forskrives til pasienter med avhengighetstendenser, da denne pasientgruppen har en økt risiko for å overdosere sentralt virkende analgetika.
Bør ikke kombineres med andre smertestillende legemidler som inneholder paracetamol. Doser som er høyere enn anbefalt utgjør en risiko for svært alvorlig leverskade. Kliniske tegn på leverskade oppstår vanligvis etter et par dager og kulminerer som regel etter 4-6 dager. Antidot bør gis så snart som mulig. Se også pkt. 4.9 Overdosering.

Metabolisering via CYP2D6
Kodein metaboliseres via leverenzymet CYP2D6 til morfin, som er kodeins aktive metabolitt. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet, vil man ikke kunne oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har en rask eller ultrarask metabolisme, er det økt risiko for å få bivirkninger forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige forskrevne doser. Disse pasientene omdanner raskt kodein til morfin, noe som fører til høyere serumnivåer av morfin enn forventet. Enda viktigere er det å ta hensyn til dette dersom pasienten også har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).
Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pusting, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt.
Den estimerte forekomsten av ultraraske omsettere i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

Populasjon	Forekomst %
Afrikansk/etiopisk	29 %
Afrikansk/amerikansk	3,4-6,5 %
Asiatisk	1,2-2 %
Kaukasisk	3,6-6,5 %
Gresk	6,0 %
Ungarsk	1,9 %
Nordeuropeisk	1-2 %

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av kodein og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre

sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig foreskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom kodein blir foreskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Postoperativ bruk hos barn
I publisert litteratur er det rapportert at kodein gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné har ført til sjeldne, men livstruende bivirkninger, inkludert dødsfall (se også pkt. 4.3). Alle barn fikk kodeindoser som var innenfor det hensiktsmessige doseintervallet, men det var evidens for at disse barna enten var ultraraske eller raske omsettere med hensyn til deres evne til å omdanne kodein til morfin.

Barn med nedsatt lungefunksjon
Det anbefales ikke å bruke kodein hos barn som kan ha nedsatt lungefunksjon, inkludert ved nevromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. Disse faktorene kan forverre symptomene på morfinforgiftning.

Altermol tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (”Lapp lactase deficiency”) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med Altermol bør unngås: kinidin.

Dosejustering kan være nødvendig dersom følgende kombineres med Altermol:
- Nevroleptika
- Antidepressiva
- Warfarin
- Enzyminduserende legemidler, som f.eks. enkelte antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)
- Rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- Probenecid
- Metoklopramid
- Kolestyramin
- Kloramfenikol

Samtidig inntak av alkohol bør unngås.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:
Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

<u>Kodein</u>
Farmakokinetiske interaksjoner:
Kodeins effekt er antageligvis forårsaket av dens O-demetylering til morfin via enzymet CYP2D6. Denne bioaktiveringen hemmes av enkelte legemidler som f.eks. kinidin, terbinafin, enkelte antidepressiva og nevroleptika etc. Disse legemidlene motvirker derfor effekten av kodein. Disse interaksjonene er dokumentert i studier med friske frivillige og/eller pilotstudier med pasienter. Direkte studier er utført med kinidin, en svært sterk hemmer av CYP2D6, og denne kombinasjonen bør derfor unngås.

Nevroleptika og antidepressiva har også en hemmende effekt på CYP2D6; derfor kan en dosejustering være nødvendig ved disse kombinasjonene.
Enzyminduserende legemidler som rifampicin, barbiturater, flere antiepileptika, johannesurt (*Hypericum perforatum*) etc. kan redusere morfins plasmakonsentrasjon (se også interaksjoner med paracetamol under).

Paracetamol
Farmakodynamiske interaksjoner:
Studier har vist at *warfarins* effekt kan forsterkes ved behandling med paracetamol. Effekten ser ut til å øke med økende paracetamoldose, men den kan også oppstå ved daglige doser på 1,5-2,0 g paracetamol i minst 5-7 dager. Sporadiske vanlige doser med paracetamol anses ikke å gi denne effekten.

Farmakokinetiske interaksjoner:
Enzyminduserende stoffer, som f.eks. enkelte antiepileptika (*fenytoin, fenobarbital, karbamazepin*) har i farmakokinetiske studier vist å gi en reduksjon til ca. 60 % av paracetamols plasma-AUC. Andre legemidler med enzyminduserende egenskaper, f.eks. *rifampicin* og *johannesurt* (*Hypericum perforatum*), antas også å redusere konsentrasjonen av paracetamol. I tillegg kan disse stoffer øke hepatoksisiteten til paracetamol pga. økt og raskere dannelse av toksiske metabolitter. Forsiktighet bør derfor utvise dersom enzyminduserende stoffer gis samtidig.

Probenecid nesten halverer clearance av paracetamol ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre. Dette betyr antageligvis at paracetamoldosen kan halveres når gitt samtidig med probenecid.

Paracetamols absorpsjonshastighet kan økes av *metoklopramid*, men disse legemidlene kan gis samtidig. Absorpsjonen av paracetamol reduseres av *kolestyramin*. Dersom maksimal analgetisk effekt skal oppnås, bør ikke kolestyramin gis innen en time.

Paracetamol kan påvirke *kloramfenikols* farmakokinetikk. Det anbefales derfor en analyse av kloramfenikol i plasma dersom behandlingen skal kombineres med kloramfenikol til injeksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:
Paracetamol: En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser, eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater. Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Kodein: Bør brukes med forsiktighet under første trimester. Ved langtidsbehandling under graviditet bør det tas hensyn til risikoen for neonatalt abstinenssyndrom.

Amming:
Kodein er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Ved vanlige terapeutiske doser kan kodein og dets metabolitter være tilstede i morsmelk i svært lave doser og det er ikke sannsynlig at det gir bivirkninger hos det diende spedbarnet. Dersom pasienten imidlertid er en ultrarask omsetter av CYP2D6, kan høyere nivåer av den aktive metabolitten, morfin, være tilstede i morsmelken og i svær sjeldne tilfeller kan dette gi symptomer på opioidtoksisitet hos spedbarnet, hvilket kan være fatalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandling med Altermol kan redusere reaksjonsevnen. Dette bør tas i betraktning dersom full oppmerksomhet er nødvendig, f.eks. ved bilkjøring.

4.8 Bivirkninger

Der er estimert at ca. 15 % av personene opplever bivirkninger, som i hovedsak kan være forbundet med kodeins farmakologiske effekter. Bivirkningene er doserelaterte.

I tabellen under er alle bivirkningene klassifisert i.h.t. organklassesystem og frekvens.

Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Frekvens **Organklasse-system**	**Vanlige** (≥ 1/100 til < 1/10)	**Mindre vanlige** (≥ 1/1000 til < 1/100)	**Sjeldne** (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	**Svært sjeldne** (< 1/10 000)
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon, angioødem	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, konstipasjon			Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier		Galle dyskinesi	Leverskade	
Hud- og underhuds-sykdommer			Eksantem, urtikaria	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Trøtthet			
Undersøkelser			Økt kreatinin	

Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert.

Leverskade etter bruk av paracetamol har oppstått i forbindelse med misbruk av alkohol.
Ved langvarig bruk kan ikke risikoen for nyreskade utelukkes fullstendig.

Dyskinesi i gallegangen kan oppstå hos predisponerte pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle av overdose med denne kombinasjonen, er de viktigste risikoene den hepatotoksiske effekten av paracetamol og kodeins depresjonseffekt på åndedrettet.

Toksisitet: 2 Altermol tabletter 500 mg/30 mg til et 5 år gammelt barn ga ingen symptomer etter administrering av medisinsk kull. 20-30 Altermol tabletter 500 mg/30 mg til voksne ga alvorlig forgiftning.

Paracetamol
Overdose kan mette leverens evne til å lage konjugater, og som en følge av dette vil en stor andel av dosen metaboliseres ved hjelp av oksidering. Dersom glutationlagrene tømmes, vil det oppstå en irreversibel binding av den reaktive intermediære metabolitten til makromolekyler i leveren. Det er derfor særdeles viktig at behandling med antidot igangsettes så raskt som mulig dersom det skal være noen som helst mulighet for å forhindre eller begrense leverskaden fra toksiske doser.

Til å begynne med etter inntak, og i de første dagene, kan det oppstå abdominalsmerter, kvalme og oppkast. Kliniske symptomer på leverskade dukker vanligvis opp etter et par dager og kulminerer som regel etter 4-6 dager. Nyreskade kan oppstå. Pankreatitt og toksisk myokardskade med arytmi og hjertesvikt er rapporter.

Toksisitet:
5 g i løpet av 24 timer til et 3 ½ år gammelt barn; 15-20 g til voksne, 10 g til en alkoholiker ga dødelig toksisitet. En toksisk dose for barn og voksne er vanligvis > 140 mg/kg. Sult, dehydrering, legemidler med enzyminduserende substanser som enkelte antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) samt kronisk høyt alkoholinntak er risikofaktorer, og selv en liten overdose kan under disse omstendighetene gi uttalt leverskade. Selv subakutt «terapeutisk» overdose har ført til alvorlig toksisitet ved doser som varierte fra 6 g/dag i en uke, 20 g i 2-3 dager, etc.

Behandling:
Tett monitorering av lever- og nyrefunksjon, koagulasjonsstatus, væske- og elektrolyttstatus. Antidot er acetylcystein, og behandling med acetylcystein som er satt i gang i løpet av 8-10 timer gir fullstendig beskyttelse mot leverskade, og deretter minker effekten. Acetylcystein kan imidlertid gi noe beskyttelse selv etter 10 timer, men i slike tilfeller bør forlenget behandling administreres. Acetylcystein reduserer også mortaliteten dersom paracetamol-indusert leverskade har inntruffet. Behandling av lever- og nyresvikt er ofte påkrevd i tilfeller der tidsfristen for effektiv behandling med antidot er passert og det foreligger toksiske konsentrasjoner. Hemoperfusjon kan være indisert i særlige tilfeller. I ekstreme tilfeller kan levertransplantasjon være nødvendig.

Kodein
Hovedsymptomene er av samme type som for morfintoksisitet: redusert bevissthet, respirasjonsdepresjon, miotiske pupiller.
Særlig hos barn kan det oppstå krampeanfall, erytem og ansiktsødem. Ved høyere doser kan hypoksi, respirasjonsstans, bevisstløshet, sirkulasjonssvikt og pulmonært ødem utvikles.

Toksisitet:
Store individuelle forskjeller. Utvikling av toleranse. Små barn og eldre er særlig følsomme. En dødelig dose for voksne er estimert til (0,5-) 0,8-1 g. Hos babyer (3 kg) gir 20 mg i løpet av 24 timer alvorlig toksisitet.
30 mg til en 11 måneder gammel baby ga mild toksisitet. Ved doser på > 5 mg/kg er det risiko for alvorlig respirasjonsdepresjon hos barn. 640 mg til en voksen ga alvorlig toksisitet.

Behandling:
Symptomatisk behandling som tar sikte på å sikre respirasjon. Antidot er nalokson og dette motvirker respirasjonsdepresjon. Nalokson kan imidlertid ikke erstatte behandling med respirator ved alvorlig toksisitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kodein og paracetamol, ATC-kode: N02AJ06.

Altermol er et kombinasjonsanalgetikum som inneholder paracetamol og kodein, som er to analgetiske substanser med ulik virkningsmekanisme. Paracetamol er et anilinderivat med analgetisk effekt. Den analgetiske effekten er antageligvis koblet til det faktum at paracetamolmolekylet f.eks. kan fange og nøytralisere frie OH(-)- og O(-)-radikaler, som dannes ved vevsskade. Paracetamol hemmer også enzymet prostaglandinsyntetase i CNS, og man tror at smerteterskelen økes på denne måten. Paracetamol har en svakt hemmende effekt på prostaglandinsyntesen i perifere vev.

I motsetning til acetylsalisylsyre fører ikke paracetamol til gastrointestinal irritasjon eller en økt blødningstendens.

Kodein har sentrale analgetiske egenskaper som sannsynligvis skyldes dets opiate reseptoreffekt på CNS.
Den analgetiske effekten oppnås etter ½-1 time, med maksimal effekt i løpet av ca. to timer.

Kodein er et sentralt virkende svakt analgetikum. Kodein utøver sin effekt gjennom my (μ)-opioidreseptorer, selv om kodein har lav affinitet til disse reseptorene, og dets analgetiske effekt skyldes at det omdannes til morfin. Kodein, særlig i kombinasjon med andre analgetika, som f.eks. paracetamol, er vist å være effektiv ved akutte nociseptive smerter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Paracetamol og kodein absorberes raskt og nesten fullstendig, og maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av en time. Paracetamol og kodein skilles ut via nyrene. Halveringstiden til paracetamol er ca. 2-2 ½ time etter en terapeutisk dose, og substansen metaboliseres gjennom konjugering til glukuronid og sulfat. En liten andel metaboliseres også via oksidering og bundet til glutation. Det skilles ut som cystein- og merkaptursyrekonjugater. Kodein metaboliseres primært gjennom glukuronidering. Kodein er O-demetylert til morfin via en mindre metabolsk vei. Dette metabolske stadiet katalyseres av enzymet CYP2D6.
Personer som er kjent langsomme omsettere av CYP2D6-enzymet kan oppleve tap av effekt pga. manglende evne til å danne morfin.
Halveringstiden til kodein er ca. 2-3 timer, og etter metabolisering skilles substansen ut i urinen primært som kodein- og norkodeinkonjugater, og også (ca. 20 %) som morfinkonjugat og fritt kodein.

<u>Kodein</u>
Spesielle pasientgrupper:
Langsomme og ultraraske omsettere vedrørende CYP2D6
Kodein metaboliseres primært gjennom glukuronidering, men via en mindre metabolsk vei blir kodein O-demetylert til morfin. Denne reaksjonen katalyseres av enzymet CYP2D6. Omkring 7 % av den kaukasiske befolkningen mangler et fungerende CYP2D6 enzym grunnet sitt sett av gener, og disse individene kalles langsomme omsettere. Disse personene kan få dårligere effekt på grunn av manglende morfindannelse. Omkring 1 % av den kaukasiske befolkningen har ultrarask metabolisme. Personer med ultrarask metabolisme har en eller flere dupliseringer av sine gener som koder for enzymet CYP2D6 og har derfor en merkbart forhøyet CYP2D6 aktivitet. Disse personene får forhøyede plasmakonsentrasjoner av morfin når de gis kodein og har derfor en økt risiko for morfinrelaterte bivirkninger (se også pkt. 4.4 og 4.6). Dette er det særlig viktig å være oppmerksom på dersom pasienten samtidig har nedsatt nyrefunksjon fordi dette kan føre til økt konsentrasjon av den aktive metabolitten morfin-6-glukoronid. Settet av gener for CYP2D6 kan bestemmes ved genotyping.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen flere prekliniske sikkerhetsdata som er relevante for vurdering av sikkerhet enn de som allerede er omtalt i denne preparatomtalen.

Paracetamol
Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Maisstivelse, pregelatinisert
Stearinsyre
Povidon
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av A1/gjennomsiktig PVC: 10, 20, 50 og 100 tabletter.
HDPE-beholder (flaske av hvit polyetylen): 100 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alternova A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-9952

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.11.2015
Dato for siste fornyelse: 01.10.2020

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2023