

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kodein 25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 25 mg kodeinfosfatsesquihydrat som kodeinfosfathemihydrat. Dette tilsvarer 17,7 mg kodein.

Hjelpestoffer med kjent effekt: laktosemonohydrat (65 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert
Hvite filmdrasjerte tabletter med delestrek.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne over 18 år: Tørrhoste og annen uproduktiv hoste. Smertestillende ved middels sterke smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kodein skal brukes ved den laveste effektive dosen i kortest mulig tidsrom. Den maksimale daglige dosen kodein må ikke overstige 240 mg.

Voksne:

Hostedempende

1-2 tabletter inntil 3 ganger daglig.

Smertestillende

1-2 tabletter inntil 4 ganger daglig med minst 6 timer mellom hver dose. Kan eventuelt kombineres med perifert virkende analgetikum.

Pediatrisk populasjon

Kodein 25 mg tabletter er ikke godkjent til bruk hos barn under 18 år.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alle pediatriske pasienter (i alderen 0-18 år) som gjennomgår tonsillektomi og/eller adenoidektomi som behandling for obstruktiv søvnapné syndrom, på grunn av økt risiko for å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4).
- Kvinner som ammer (se pkt 4.6).
- Pasienter som har kjent, ultrarask legemiddelmetabolisme via CYP2D6.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet ved bronkialastma og nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Kan gi døsighet og påvirke reaksjonsevnen (se også pkt. 4.7).

Tilvenningsfare, fare for misbruk.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

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 oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har rask eller ultrarask legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få bivirkninger forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser. Disse pasientene omdanner raskt kodein til morfin noe som medfører høyere serumnivåer av morfin enn forventet.

Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, 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 forekomst av ultrarask legemiddelmetabolisme i de ulike befolkningsgruppene er oppsummert nedenfor:

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

Risiko ved samtidig bruk av sedative legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Kodein og sedative legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene, bør samtidig forskrivning av disse sedativa være reservert for pasienter hvor alternativ behandling ikke er mulig. Hvis det beslutes å forskrive Kodein samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosen brukes, og behandlingsvarigheten være så kort som mulig.

Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Det anbefales på det sterkeste å informere pasienter og deres omsorgspersoner om disse symptomene (se pkt. 4.5).

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

Det har vært observert redusert effekt av behandling med P2Y12-hemmer i løpet av den første dagen ved samtidig behandling med P2Y12-hemmer og morfin (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder laktose og pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potenserer den sentraldepressive effekt av alkohol, sedativa, hypnotika o.l.

Sedativa som benzodiazepiner og lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av forsterket CNS-depressiv effekt. Dosering og varighet av samtidig bruk skal begrenses (se pkt. 4.4).

MAO-hemmere

Ved samtidig bruk kan MAO-hemmere føre til økt effekt av kodein.

Kodein omdannes i lever blant annet gjennom CYP2D6-avhengig O-demetylering til morfin. Det er kjent at enkelte legemidler hemmer CYP2D6. Administrering av legemidler som hemmer CYP2D6 (inkl. men ikke begrenset til rifampicin, kinidin, paroksetin) sammen med kodein kan derfor føre til redusert smertestillende effekt. For eksempel kan kodein kombinert med kinidin gi hemmet omdannelse av kodein til morfin med opp til 90 %. Samtidig bruk kan kreve dosetilpasning.

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

En forsinket og redusert eksponering for blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer har vært observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert effekt av P2Y12-hemmer hos pasienter som samtidig får morfin og en P2Y12-hemmer (se pkt. 4.4). Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, der kodein ikke kan unngås og rask P2Y12-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y12-hemmer vurderes.

4.6 Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Slike resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelen oppveier en mulig risiko.

Abstinenssymptomer er sett hos nyfødte etter regelmessig bruk av kodein. På grunn av risiko for tilvenning av barnet bør kodein ikke brukes over lengre tid. Preparatet kan brukes under graviditet i korte perioder i terapeutiske doser.

Amming

Kodein skal ikke brukes under amming (se pkt. 4.3). Ved normale terapeutiske doser kan kodein og dets aktive metabolitter være til stede i morsmelk i meget lave doser, men det er lite sannsynlig at dette påvirker barnet som ammes. Hvis pasienten imidlertid har ultrarask metabolisme via CYP2D6, kan det være høyere innhold av den aktive metabolitten morfin i morsmelken. Dette kan i meget sjeldne tilfeller føre til symptomer på opioidtoksisitet hos barnet, som kan være fatalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kodein gir tretthet, påvirker reaksjonsevnen og kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger ved kortvarig bruk er 2-3 %.

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske reaksjoner, Allergi
Psykiatriske lidelser		Forvirring Avhengighet*

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer	Døsighet	Svimmelhet,
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	Brekninger, Obstipasjon	Kvalme Akutt pankreatitt Munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier		Galleveisdyskinesi**
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria

* Faren for tilvenning er mindre enn for morfin.

** Forekommer hos spesielt disponerte 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet hos Statens legemiddelverk. Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Opioider er generelt mer toksiske for barn, eldre eller svekkede personer. Toksisiteten potenseres av alkohol og andre legemidler som påvirker CNS. Individuelle variasjoner.

Voksne (ikke tilvendt): 640 mg ga alvorlig forgiftning. Letal dose hos voksne er 0,5-1,5 g (20-60 tabletter).

Pediatrisk populasjon

Barn 0-12 måneder: 20 mg i løpet av 24 timer til spedbarn (3 kg) ga alvorlig og 30 mg til barn 11 måneder ga lett forgiftning.

Barn over 1 år: < 3 mg/kg forventes ingen eller lette symptomer. Doser > 5 mg/kg kroppsvekt til småbarn (tilsvarer 2 tabletter til et barn på 10 kg) kan gi alvorlig forgiftning (inkl. respirasjonsdepresjon).

Symptomer

CNS-depresjon er hovedproblemet. Forgiftning forårsaker miose, kramper (særlig hos barn), oppkast kvalme, obstipasjon, døsighet, forvirring respirasjonsdepresjon, cyanose og til slutt koma. Erytem og ansiktsødem. Blek, fuktig hud, hypotermi. Sirkulasjonssvikt. Evt. acidose, rabdomyolyse og nyresvikt.

Behandling

Barn 0-12 måneder: Lege/sykehus uansett inntak.

Symptomatisk, kombinert med evt. antikonvulsiv og respirasjonsstimulerende terapi. Antidot: Nalokson til voksne intravenøst ved uttalt CNS- og respirasjonsdepresjon, gjentas om nødvendig til normal respirasjon. Ventrikkeltømming og kull hvis indisert, men vurder fare for raskt innsettende CNS-depresjon. Respiratorbehandling ved pulmonale komplikasjoner eller manglende effekt av nalokson. Virkningen av en intravenøs injeksjon starter etter 30-60 sekunder og varer vanligvis 45-60 minutter. Etter intramuskulær injeksjon starter virkningen etter 10 minutter og varer 2-3 timer. Pasienten observeres 24 timer på grunn av fare for at det igjen kan komme respirasjonsvansker.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hoste- og forkjølelsesmidler, opiumsalkaloider og derivater.
ATC-kode: R05D A04

Virkningsmekanisme

Virker sentralt.

Farmakodynamiske effekter

Hemmer hosterefleksen, blokkerer smerteimpulser. Kodein er et svaktvirkende analgetikum med sentral virkning. Kodein utøver sin effekt gjennom μ -opioidreseptorer (selv om kodein har lav affinitet for disse reseptorene) og dets analgetiske effekt skyldes at det omdannes til morfin. Det er påvist at kodein (spesielt i kombinasjon med andre analgetika som paracetamol) er effektiv ved akutte nociseptive smerter.

Postoperativ bruk hos barn

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

Barn med nedsatt lungefunksjon

Det anbefales ikke å bruke kodein hos barn med 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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Raskt og nær fullstendig etter oralt inntak.

Distribusjon: Virkningstid 4-6 timer.

Biotransformasjon

Metaboliseres ved O- og N-demetylering i lever til morfin (ca. 10 %), norkodein og andre metabolitter.

Eliminasjon

Halveringstid ca. 3 1/2 time. Utskilles vesentlig renalt som konjugater og inaktive metabolitter. 2/3 av disse utskilles i løpet av 6 timer.

Spesielle pasientgrupper:

Langsom og ultrahurtig metabolisme ved enzymet CYP2D6.

Omkring 7 % av den kaukasiske befolkningen mangler på grunn av sin gensammensetning et fungerende CYP2D6-enzym. Disse individene har langsom metabolisme og kan få dårligere effekt på grunn av manglende omdannelse til morfin.

Omkring 3,6-6,5 % av den kaukasiske befolkningen har ultrahurtig metabolisme. Individer med ultrahurtig metabolisme har en eller flere dupliseringer av sine CYP2D6-kodede gener og har derfor merkbart forhøyet CYP2D6-aktivitet. Disse individene får forhøyede plasmakonsentrasjoner av morfin og har derfor en økt risiko for morfinrelaterte bivirkninger (se 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 metabolitten morfin-6-glukuronid. Den genetiske profilen for CYP2D6 kan bestemmes ved genotyping.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Potetstivelse, laktosemonohydrat 65 mg, mikrokrySTALLinsk cellulose, talkum, hypromellose, magnesiumstearat, gelatin, propylenglykol. Fargestoff: Titandioksid (E 171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastboks à 20 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSNUMMER

6128

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 1976
Dato for siste fornyelse: 28. juni 2011

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021