

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kodein Alternova 25 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg kodeinfosfathemihydrat.

Hjälpämne med känd effekt: 69 mg laktos (som laktosmonohydrat)
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Ø 8 mm, konvex, vit till benvit, rund med brytskåra på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Kodein Alternova kan användas för behandling av svår rethosta hos vuxna t.ex. vid tumörsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Som analgetikum: 1-2 tabletter upp till 4 gånger per dag vid behov.

Som antitussivum: 1-2 tabletter upp till 4 gånger per dag vid behov.

Barn från 12 till 18 år

Rekommenderad kodein dos till barn 12 år och äldre är 1-2 tabletter upp till 4 gånger per dag vid behov.
Dosen baseras på kroppsvikten (0,5-1 mg/kg och dostillfälle).

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).

Kodein Alternova ska ges med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid. Dosen kan tas upp till 4 gånger dagligen med ett intervall på minst 6 timmar. Maximal dygnsdos av kodein ska inte överskrida 240 mg.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med nedsatt lever och -njurfunktion, se även avsnitt 5.2.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Till barn (0-18 år) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné syndrom p.g.a. en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4)
- Till barn under 12år p.g.a. risken för morfinintoxikation
- Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)
- Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6
- Gallväggsspasm

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för beroendutveckling föreligger vid höga doser och långvarigt bruk. Kodein bör inte förskrivas till patienter med missbrukstendenser då risken för intag av excessiva doser av centralt verkande analgetika i denna patientgrupp är förhöjd.

Försiktighet vid akut bronkialastma.

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.

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 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

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.

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).

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Kodein Alternova bör undvikas

Barbitursyrederivat

Morfinets och morfinderivatens (tex oxykodon och hydromorfon) andningsdeprimerande effekt förstärks av barbiturater.

Alkohol

Samtidigt bruk av alkohol bör undvikas, eftersom alkohol förstärker den andningsdepressiva effekten.

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).

Starka hämmare av CYP2D6

Kodein är troligen aktivt genom att kodein O- och N-demtyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Studier har gjorts på friska frivilliga försökspersoner och patienter med kinidin, en stark hämmare av CYP2D6. Resultaten visar att bioaktivering av kodein minskas eller hämmas av läkemedel med effekt på CYP2D6. Därmed motverkas effekten av kodein. Samtidig användning av kodein och starka CYP2D6-hämmare bör därför undvikas.

Följande kombinationer med Kodein Alternova kan kräva dosanpassning

Rifampicin

Rifampicin ökar metabolismen av morfin och kodein på grund av en signifikant induktion av CYP450. Plasmakoncentrationen av morfin är följaktligen reducerat och den analgetiska effekten av Kodein Alternova kan reduceras. Dosjustering bör övervägas. Den enzyminducerande effekten fortsätter 2-3 veckor efter utsättning av rifampicin.

Amitriptylin, klomipramin

Amitriptylin och klomipramin förstärker den analgetiska effekten av Kodein Alternova. Detta kan delvis sammanhånga med att medlet ökar morfinets biologiska tillgänglighet. Dosreduktion bör övervägas för att minska risken för biverkningar.

Andra CYP2D6-hämmare

CYP2D6-hämmare som t ex terbinafin, vissa medel i grupperna neuroleptika (t.ex. perfenazin, tioridazin, haloperidol, zuklopentixol, risperidon) och antidepressiva medel (t.ex. icke selektiva MAO-hämmare och SSRI (framförallt fluoxetin och paroxetin)) minskade bioaktivering av kodein och därmed minskar den smärtstillande effekten av kodein. Dosjustering bör övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas.

Amning

Kodein ska inte användas 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 symptom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Kodein Alternova kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen biverkningar vid kortvarigt bruk är ca 2-3 %. Biverkningarna beror i huvudsak på de farmakologiska effekterna av kodein, vilka är dosberoende.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: 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).

Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Förstoppning		
Lever och gallvägar			Pankreatit
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Illamående Trötthet	Överkänslighet (anafylaktisk reaktion)	

Gallvägsdyskinesi kan uppträda hos disponerade 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, Box 26, 751 03 Uppsala eller www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Toxicitet

Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Toxiciteten potentieras av barbiturater och alkohol. Letal dos för vuxna anges till (0,5-) 0,8-1 gram. 20 mg under 24 timmar till spädbarn (3 kg) gav allvarlig intoxikation. 30 mg till 11- månaders barn gav lindrig intoxikation. Vid doser större än 5 mg/kg kroppsvikt finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symptom

Knappnålsstora pupiller, andningsdepression och lågt blodtryck. Cirkulationsrubbningar och koma kan inträffa i allvarliga fall. Därutöver (speciellt hos barn) kramper, hudrodnad och ansiktsödem.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia. Andningsdepression vid morfinintoxikation kan hävas med naloxon, initialt 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt intravenöst, dosen ökas vid behov successivt.

Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ.

Respiratorbehandling på vid indikation (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan ej ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxication. Vätska intravenöst (elektrolytlösning, glukos), blodgaskontroll, acidoskorrektion. Symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Smärtstillande och hosthämmande medel ATC-kod: R05DA04

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.

Kodein har även hostlindrande och i någon mån rogivande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kodein absorberas lätt från mag-tarmkanalen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter oral tillförsel.

Distribution

Kodein har låg plasmaproteinbindning med 7-25 % bundet till plasmaproteiner. Kodein har rapporterats ha en skenbar distributionsvolym på 3-6 l/kg vilket tyder på en omfattande distribution ut i vävnaderna.

Metabolism

Kodein metaboliseras i levern. Cirka 5-10 % av en tillförd dos ombildas till morfin via CYP2D6 och omkring 10 % ombildas till norkodein via CYP3A4 och omkring 70-80 % metaboliseras till kodein-6-glukurenid. Morfin och morfin-6-glukurenid är kända för att ha en analgetisk effekt. Den analgetiska effekten av kodein-6-glukurenid hos människa är okänd. Norkodein och morfin-3-glukurenid anses inte besitta analgetiska egenskaper.

Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6

Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar pga sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin.

Beroende på polymorfism hos CYP2D6 kan vissa individer vara ultrasnabba metaboliserare av kodein. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6 kodande gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Hos dessa individer ombildas kodein till sin aktiva metabolit morfin snabbare och fullständigare än hos andra vilket således ger en ökad analgetisk effekt. Dessa

individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin och löper därför ökad risk för morfinrelaterade biverkningar (se även sektion 4.4 och 4.6).Förekomsten av ultra-snabba metaboliserare varierar och är upptaget i tabellen i avsnitt 4.2.

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.

Eliminering

Kodein och dess metaboliter utsöndras i det närmaste fullständigt av njurarna i huvudsak som konjugat med med glukuronidsyra. Omkring 10 % av kodeinet utsöndras icke metaboliserat.

Halveringstiden i plasma för kodein och dess metaboliter är 3-4 timmar vid oral eller intramuskulär tillförsel men förlängd hos patienter med försämrad njurfunktion och hos äldre.

Kodein passerar placentabarriären och går över till fostrets cirkulation. Efter höga kodein doser utsöndras kodein i modermjolk i farmakologiskt signifikanta koncentrationer.

Särskilda populationer

Äldre

Förutsatt att ingen nedsatt njurfunktion föreligger är det bara små kliniskt icke signifikanta skillnader i den farmakokinetiska profilen och urinutsöndringen mellan yngre och äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett

Laktosmonohydrat

Potatisstärkelse

Cellulosa mikrokristallin (E460)

Talk (E553b)

Gelatin

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-plastburk med HDPE/LDPE-lock.

Förpackningsstorlekar: 30, 100 och 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S
Iodshusvej 11
4230 Skælskør
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50232

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-08-14/2019-08-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-22