

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Kodein RPH Pharma 25 mg tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller: kodeinfosfathemihydrat 25 mg.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Laktosmonohydrat 100 mg, natriummetabisulfit 0,2 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, plan, med brytskåra, diameter 8 mm, märkt KO inom bågar.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svår rethosta t.ex. vid tumörsjukdom.

Opioidkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

Bör kombineras med perifert verkande analgetikum.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

*Som analgetikum:* Vuxna: 1-2(-3) tabletter 1-3 gånger dagligen.

*Som antitussivum:* Vuxna: 1-2 tabletter 1-3 gånger dagligen.

Kodein 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.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Gallvägsspasm
- Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)
- Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.

#### 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.

*Risker med samtidig användning av läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel*

Samtidig användning av Kodein RPH Pharma och läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av opioider och barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Kodein RPH Pharma samtidigt med barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel ska lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

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

#### *CYP2D6-metabolism*

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin. 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 en denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normalt föreskrivna 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 %-2 %          |

#### *Hjälpämnen*

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

Detta läkemedel innehåller natriummetabisulfid, kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande kombinationer med Kodein RPH Pharma kan kräva dosanpassning:

*Rifampicin* inducerar metabolismen av morfin och kodein på ett sätt att plasmakoncentrationen av morfin (i form av modersubstans alternativt aktiv metabolit) sjunker.

*Amitriptylin*, *kломipramin* förstärker den analgetiska effekten av morfin. Detta kan delvis sammanhånga med att medlet ökar morfinets biologiska tillgänglighet.

*Kinidin, neuroleptika, antidepressiva inklusive vissa SSRI:*

Enstaka fallrapporter har indikerat en möjlig interaktion mellan kodein och serotoninhöjande läkemedel såsom MAO-hämmare eller SSRI vilket kan framkalla serotonergt syndrom. Kodein är sannolikt verksamt genom att O-demetyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering motverkas av en rad hämmare av CYP2D6, t ex kinidin, terbinafin, samt vissa medel i grupperna neuroleptika (såsom perfenazin, tioridazin, haloperidol, zuklopentixol, risperidon), icke selektiva MAO-hämmare, och SSRI (framförallt fluoxetin och paroxetin).

*Alkohol:*

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

*Läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel:*

Samtidig användning av opioider och läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

#### **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 ammande 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 Kodein RPH Pharma kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

#### **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.

Biverkningarna i tabellen är rangordnade efter frekvens, med de vanligaste förekommande biverkningar först, enligt följande frekvensskattning: vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

|                                                             | <b>Frekvens</b>     | <b>Biverkan</b>          |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Immunsystemet                                               | Ingen känd frekvens | Anafylaktisk reaktion,   |
| Mag-tarmkanalen                                             | Vanliga             | Illamående, förstoppning |
|                                                             | Mycket sällsynta    | Pankreatit               |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga             | Trötthet                 |

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  
www.lakemedelsverket.se

## 4.9 Överdoser

### *Toxicitet:*

Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Toxiciteten potentiellas 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:*

Tecken på överdosering är knappålsstora pupiller, andningsdepression och lågt blodtryck. Cirkulationsrubbingar och koma kan inträffa i allvarliga fall. Därutöver (spec. barn) kramper, hudrodnad och ansiktsödem.

### *Behandling:*

Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia. Andnings-depression 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 intoxikation. Vätska intravenöst (elektrolytlösning, glukos), blodgas-kontroll, 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 via mikro-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 visat sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

Kodein har även hostlindrande och i någon mån rogivande effekt.

### 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

#### *Speciella patientgrupper*

#### *Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6*

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering men via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet 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. 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 och löper därför ökad risk för morfinrelaterade biverkningar (se även sektion 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**

-

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*En tablett innehåller:* laktosmonohydrat 100 mg, potatisstärkelse, mikrokristallin cellulosa, talk, gelatin, magnesiumstearat, natriummetabisulfit.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 tabletter i plastburk

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

RPH Pharmaceuticals AB  
Box 603  
101 32 Stockholm

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

8860

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 november 1973  
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2008

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-12-21