

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kodein ExtractumPharma 10 mg tabletter
Kodein ExtractumPharma 15 mg tabletter
Kodein ExtractumPharma 20 mg tabletter
Kodein ExtractumPharma 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kodein ExtractumPharma 10 mg tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg kodeinfosfathemihydrat tilsvarende 7,37 mg kodein.

Kodein ExtractumPharma 15 mg tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg kodeinfosfathemihydrat tilsvarende 11,05 mg kodein.

Kodein ExtractumPharma 20 mg tabletter

Hver tablett inneholder 20 mg kodeinfosfathemihydrat tilsvarende 14,73 mg kodein.

Kodein ExtractumPharma 30 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg kodeinfosfathemihydrat tilsvarende 22,10 mg kodein.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 56,25 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 84,375 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 112,50 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 168,75 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Kodein ExtractumPharma 10 mg tabletter

Hvit eller nesten hvit, avlang, på begge sider konveks tablett med 10 mm lengde, merket med «10» på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Kodein ExtractumPharma 15 mg tabletter

Hvit eller nesten hvit, rund, flat tablett med diameter 7,5 mm og skråkant, merket med «15» på den ene siden og glatt på den andre siden.

Kodein ExtractumPharma 20 mg tabletter

Hvit eller nesten hvit, rund, flat tablett med diameter 8,5 mm og skråkant, merket med «20» på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Kodein ExtractumPharma 30 mg tabletter

Hvit eller nesten hvit, sekskantet, flat tablett med diameter 9,5 mm og skråkant, merket med «30» på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kodein ExtractumPharma er indisert hos voksne og barn eldre enn 12 år til:

- behandling av akutte, moderate smerter som ikke lindres av andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene)
- symptomatisk lindring av ikke-produktiv hoste

Kodein ExtractumPharma er indisert til symptomatisk lindring av alvorlig diaré hos voksne, hvis loperamid ikke har effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Analgesi

Kodeinfosfathemihydrat skal brukes med laveste effektive dose i kortest mulig tid. Denne dosen kan tas opptil fire ganger daglig med minst seks timers mellomrom. Maksimal daglig dose skal ikke overstige 240 mg.

Behandlingens varighet skal begrenses til tre dager, og hvis ingen effektiv smertelindring oppnås, bør pasientene/omsorgspersonene rådes til å oppsøke lege.

Den analgetiske effekten forsterkes ikke vesentlig ved å øke dosen til et nivå som er høyere enn anbefalt nedenfor.

Voksne:

Den anbefalte dosen for voksne er 30–60 mg hver 6. time opp til en maksimal dose på 240 mg daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 12 år til 18 år:

Den anbefalte dosen for barn i alderen 12 år og eldre er 30–60 mg hver 6. time opp til en maksimal dose på 240 mg daglig. Dosen skal være basert på kroppsvekten (0,5–1 mg/kg).

Barn under 12 år:

Kodein skal ikke brukes til behandling av akutt moderat smerte hos barn under 12 år. Dette på grunn av risikoen for opioidtoksisitet som skyldes den variable og uforutsigbare metabolismen av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Alvorlig diaré

Doseringen skal tilpasses individuelt slik at laveste effektive dose brukes over kortest mulig behandlingstid. Det skal tas hensyn til pasientens generelle tilstand, alder, vekt og anamnese (se pkt. 4.3 og 4.4).

Behandlingen skal initieres og følges opp av spesialist, f.eks. onkolog eller gastroenterolog.

Det skal utvises spesiell forsiktighet ved forskrivning av legemidlet på grunn av den variable og uforutsigbare metabolismen av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4). Behandlingsperioden skal være kortest mulig.

Voksne:

Den anbefalte dosen for voksne er 15–60 mg tre til fire ganger daglig opptil maksimalt 240 mg per dag.

Pediatrisk populasjon

Kodein skal ikke brukes til behandling av alvorlig diaré hos barn og ungdom under 18 år. Dette på grunn av risikoen for opioidtoksisitet som skyldes den variable og uforutsigbare metabolismen av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hoste

Voksne

Den anbefalte dosen for voksne er 15–30 mg tre til fire ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 12 år til 18 år:

Den anbefalte dosen er 15–30 mg tre til fire ganger daglig.

Kodein anbefales ikke til barn i alderen 12 til 18 år med nedsatt respirasjonsfunksjon for symptomatisk behandling av hoste (se pkt. 4.4).

Barn under 12 år:

Kodein er kontraindisert hos barn under 12 år for symptomatisk behandling av hoste (se pkt. 4.3).

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosering skal reduseres hos eldre hvis det foreligger nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon fører til langsommere eliminasjon av kodein og den aktive metabolitten morfin, noe som kan føre til toksisitet selv ved terapeutiske doser.

Nedsatt leverfunksjon

Data om bruk av kodein hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon mangler. Det anbefales å utvise forsiktighet ved fastsetting av riktig terapeutisk dose for disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Kodein ExtractumPharma initieres, skal en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet, behandlingsmål og en seponeringsplan, avtales sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for fortsatt behandling, vurdere seponering og justere dosen ved behov. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med kodein, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I mangel av adekvat smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighet

Kodein ExtractumPharma skal ikke brukes lenger enn nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre opioider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Respirasjonsdepresjon
- Obstruktiv luftveissykdom, f.eks. emfysem
- Ukontrollert / delvis kontrollert astma

- Leversvikt
- Akutt alkoholisme
- Kodein er også kontraindisert ved tilstander der hemming av peristaltikk skal unngås, der det er fare for paralytisk ileus, der abdominal distensjon utvikles, eller ved akutte diarétilstander som akutt ulcerøs kolitt eller antibiotikaassosiert kolitt (f.eks. pseudomembranøs kolitt) eller diaré forårsaket av forgiftning.
- Bruk skal unngås hos pasienter med forhøyet intrakranielt trykk eller hodeskade (i tillegg til risikoen for respirasjonsdepresjon og økt intrakranielt trykk, kan bruk påvirke pupilleresponser og andre responser som er avgjørende for nevrologisk vurdering)
- Kodein skal ikke gis til komatøse pasienter
- Barn under 12 år for symptomatisk behandling av hoste på grunn av økt risiko for å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger
- Alle pediatrike pasienter (0–18 år) som gjennomgår tonsillektomi og/eller adenoidektomi som behandling for obstruktivt 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)
- Hos pasienter der det er kjent at de har ultrarask metabolisme via CYP2D6
- Samtidig bruk av MAO-hemmere. Kodein kan administreres to uker etter avsluttet behandling med MAO-hemmere.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kodein ExtractumPharma skal brukes med forsiktighet ved følgende forhold:

- Ved mulig risiko for CNS-eksitasjon eller -depresjon ved samtidig bruk av opioider med MAO-hemmere, og bruk anbefales ikke (se pkt. 4.3 og 4.5)
- Kramper: kan induseres eller forverres
- Toksisk psykose
- Sjokk
- Hypotensjon og sjokk
- Kardiovaskulære sykdommer. Vagolytisk virkning av kodein skal tas i betraktning hos pasienter med supraventrikulær takykardi i anamnesen.
- Redusert respiratorisk funksjon eller astma i anamnesen
- Inflammatorisk tarmsykdom: kodein reduserer peristaltikken, øker tonus og segmentering i tarmen og kan øke trykket i tykktarmen. Det skal derfor brukes med forsiktighet ved divertikulitt, akutt kolitt, diaré i forbindelse med pseudomembranøs kolitt eller etter tarmkirurgi
- Gastrointestinal kirurgi: brukes med forsiktighet etter nylig gastrointestinal kirurgi, da opioider kan endre gastrointestinal motilitet
- Akutte abdominale sykdommer
- Bruk av kodein kan føre til forstoppelse. Det anbefales derfor samtidig bruk av et avføringsmiddel, med mindre Kodein ExtractumPharma brukes til å behandle alvorlig diaré.
- Nedsatt leverfunksjon: Unngå hvis alvorlig. Kodein kan utløse koma.
- Nedsatt nyrefunksjon
- Urinveiskirurgi: pasienter som nylig har gjennomgått en operasjon, vil være mer utsatt for urinretensjon forårsaket direkte av spasmer i urinrørets lukkemuskel, og via forstoppelse forårsaket av kodein
- Prostatahypertrofi
- Urinrørsstriktur
- Feokromocytom: opioider kan stimulere katekolaminfrisetting ved å indusere frigivelse av endogent histamin
- Binyrebarkinsuffisiens, f.eks. Addisons sykdom

- Myasthenia gravis
- Hypotyreose, ubehandlet myksødem
- Medikamentmisbruk eller -avhengighet (inkludert alkoholisme)
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Eldre pasienter kan metabolisere og eliminere opioide analgetika langsommere enn yngre pasienter (se pkt. 4.2).
- Risikoen ved fortsatt bruk bør vurderes regelmessig av forskriveren.

Sykdommer i lever og galleveier

Kodein kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Derfor må kodein administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

CYP2D6-metabolisme

Kodein metaboliseres av leverenzymer CYP2D6 til morfin, dets aktive metabolitt. Hvis en pasient har en mangel på eller helt mangler dette enzymet, vil ikke tilstrekkelig smertestillende effekt oppnås. Det anslås at opptil 7 % av den kaukasiske befolkningen kan ha denne mangelen. Hvis pasienten derimot har omfattende eller ultrarask metabolisme, er det økt risiko for å utvikle bivirkninger av opioidtoksisitet, selv ved vanlig foreskrevne doser. Disse pasientene omdanner kodein til morfin raskt, noe som resulterer i høyere serumnivåer av morfin enn forventet.

Generelle symptomer på opioidtoksisitet inkluderer forvirring, kvalme, oppkast, grunn pust, små pupiller, forstoppelse, manglende appetitt og somnolens. I alvorlige tilfeller kan dette inkludere symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller dødelig.

Estimater av prevalens av pasienter med ultrarask metabolisme i forskjellige populasjoner er oppsummert nedenfor:

Befolkning	Prevalens %
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 beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av Kodein ExtractumPharma og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal samtidig forskrivning derfor være forbeholdt pasienter hvor alternativ behandling ikke er mulig. Hvis det beslutes å forskrive Kodein ExtractumPharma tabletter og beroligende legemidler samtidig, skal laveste effektive dose brukes, og behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig.

Pasientene skal følges nøye for tegn/symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det på det sterkeste å informere pasienter og omsorgspersoner om å være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet, samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg

ved gjentatt administrering av opioider som Kodein ExtractumPharma. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Kodein ExtractumPharma kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historikk med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med Kodein ExtractumPharma tabletter og under behandling skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risiko og tegn på OUD. Hvis disse tegnene oppstår, skal pasienter rådes til å kontakte legen.

Pasienter bør følges opp hvis de viser tegn på en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienten har tegn og symptomer på OUD.

Abstinenseffekter

Brå seponering utløser et abstinenssyndrom. Symptomer kan omfatte tremor, insomni, rastløshet, irritabilitet, angst, depresjon, anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, svetting, tåreflod, rhinoré, nysing, gjesping, piloereksjon, mydriasis, svakhet, pyreksi, muskelkramper, dehydrering og økning i hjertefrekvens, respirasjonsfrekvens og blodtrykk. MERK: Toleransen avtar raskt etter seponering, så en tidligere tolerert dose kan være dødelig.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter som har CSA, bør en reduksjon av den totale opioiddosen vurderes.

Som med andre opioider skal muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes ved utilstrekkelig smertelindring etter en økt dose med kodein. En dosereduksjon eller en gjennomgang av behandlingen kan være indisert.

Pediatrisk populasjon

Postoperativ bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at kodein gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi for obstruktiv søvnapné, førte til sjeldne, men livstruende bivirkninger, inkludert død (se også pkt. 4.3). Alle barna fikk doser av kodein som var innenfor riktig doseområde. Det var imidlertid holdepunkter for at disse barna enten hadde ultrarask eller omfattende metabolisme når det gjaldt evnen til å omdanne kodein til morfin.

Barn med nedsatt respirasjonsfunksjon

Kodein anbefales ikke til bruk hos barn der den respiratoriske funksjonen kan være svekket, inkludert ved nevromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller luftveislidelser, øvre luftveis- eller lungeinfeksjoner, kombinasjonsskader eller omfattende kirurgiske prosedyrer. Disse faktorene kan forverre symptomene på morfintoksisitet.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner (se pkt. 4.3):

MAO-hemmere (og legemidler med MAO-hemmervirkning som linezolid, moklobemid og selegilin) på grunn av mulig risiko for eksitasjon eller depresjon. Unngå samtidig bruk av MAO-hemmere. Kodein kan administreres to uker etter seponering av behandling med MAO-hemmere.

Kombinasjoner som skal brukes med forsiktighet:

Åndedrettsrelatert

- Alkohol: forsterket beroligende og hypotensiv effekt, økt risiko for respirasjonsdepresjon
- Beroligende antihistaminer: forsterket beroligende og hypotensiv effekt og økt risiko for respirasjonsdepresjon
- Hypnotika, anxiolytika og andre narkotiske analgetika: forsterket beroligende effekt, økt risiko for respirasjonsdepresjon

Gastrointestinal-relatert

- Antikolinergika (f.eks. atropin): risiko for alvorlig forstoppelse som kan føre til paralytisk ileus og/eller urinretensjon
- Metoklopramid og domperidon: antagonisert effekt på GI-aktivitet
- Diarémedisin (f.eks. loperamid, kaolin): økt risiko for alvorlig forstoppelse

CNS-relatert

- Anestesi: forsterket beroligende og hypotensiv effekt
- Trisykliske antidepressiva: forsterket beroligende effekt
- Antipsykotika: forsterket beroligende og hypotensiv effekt
- Beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, dvs. gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) - samtidig bruk av kodeinfosfathemihydrat med beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, dvs. gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirasjonsdepresjon, hypotension, dyp sedasjon, koma eller død på grunn av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten av samtidig bruk skal begrenses (se pkt. 4.4).
- Opioidantagonister, f.eks. buprenorfin, naltrekson, nalokson: kan utløse abstinenssymptomer
- Kinidin: redusert smertestillende effekt
- Antihypertensive midler: forsterket hypotensiv effekt
- Natriumoksybat: samtidig administrering av kodein og natriumoksybat kan forårsake økt CNS-depresjon og/eller respirasjonsdepresjon og/eller hypotensjon

Farmakokinetiske interaksjoner

- Ciprofloksacin når brukt som kirurgisk profylakse: unngå premedisinering med opioider da de reduserer ciprofloksacinkonsentrasjonen i plasma
- Meksiletin: forsinket absorpsjon av meksiletin
- CYP3A4-hemmere: Samtidig bruk av kodein og CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir som er en sterk CYP3A4-hemmer, og cimetidin som er en moderat CYP3A4-hemmer) kan føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av kodein med påfølgende økt metabolisme av cytokrom CYP2D6, noe som resulterer i høyere morfinnivåer, som kan øke eller forlenge bivirkningene og kan forårsake potensielt dødelig respirasjonsdepresjon, spesielt når en hemmer legges til etter at en stabil dose av kodein er oppnådd. Vurder å redusere dosen av kodein inntil stabil legemiddeffekt er oppnådd.

Etter at man slutter behandling med en CYP3A4-hemmer, kan effekten av hemmeren avta, noe som kan føre til lavere kodeinnivåer, høyere norkodeinnivåer og mindre metabolisme via CYP2D6, noe som fører til lavere morfinnivåer og resulterer i redusert opioideffekt eller abstinenssyndrom hos pasienter som har utviklet fysisk avhengighet av kodein. Vurder å øke dosen av kodein inntil stabil legemiddeffekt er oppnådd. Vurder om det foreligger tegn på opioidabstinens

- CYP2D6-hemmere: Effekten av kodein er antagelig forårsaket av dets O-demetylering til morfin via enzymet CYP2D6. Kinidin, en sterk hemmer av CYP2D6, reduserer bioaktivering av kodein, noe som reduserer effekten. Samtidig bruk av kodein og sterke CYP2D6-hemmere skal unngås. Samtidig bruk med andre CYP2D6-hemmere, f.eks. terbinafin, visse neuroleptika og andre antidepressiva, kan kreve dosejustering.
- Enzyminduserende legemidler som rifampicin, barbiturater, flere antiepileptika, johannesurt (*Hypericum perforatum*) osv. kan gi reduserte plasmakonsentrasjoner av morfin og dermed redusere analgetisk effekt. Dosejustering skal vurderes. Den enzyminduserende effekten kan vedvare i 2–3 uker etter seponering av det enzyminduserende legemidlet.
- Amitriptylin og klomipramin øker den analgetiske effekten av kodein, hovedsakelig på grunn av økt tilgjengelighet av morfin. Dosereduksjon skal vurderes for å redusere risiko for bivirkninger.

Interferens med laboratorietester

- Opioider kan interferere med undersøkelser av ventrikkeltømming, ettersom de forsinket ventrikkeltømmingen, og med hepatobiliær avbildning ved bruk av teknetium ^{99m}Tc disofenin, ettersom opioidbehandling kan føre til sammentrekning av lukkemuskelen i Oddi og øke trykket i galleveiene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko og nytte må vurderes fordi opioide analgetika går over i placenta. Studier hos dyr har vist at opioider forårsaker forsinket ossifikasjon hos mus og økt resorpsjon hos rotter.

Kodein skal bare brukes under graviditet hvis det er strengt nødvendig. Som med alle legemidler bør forsiktighet utvises under graviditet, spesielt i første trimester. En mulig forbindelse med luftveis- og hjertemisdannelser er rapportert etter eksponering for kodein i første trimester.

Gastroparese og risiko for aspirasjonspneumoni kan oppstå hos moren under fødselen. Administrering skal unngås i de sene stadiene av fødselen og under fødsel av et prematurt spedbarn.

Regelmessig bruk under graviditet kan føre til at fosteret blir fysisk avhengig og føre til abstinenssymptomer hos nyfødte. Under fødselen går opioider inn i fosterets blodsirkulasjon og kan føre til respirasjonsdepresjon hos nyfødte. Luftveismisdannelser hos nyfødte kan være forbundet med eksponering for kodein under graviditet.

Amming

Kodein er kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Ved normale terapeutiske doser kan kodein og dets aktive metabolitter forekomme i morsmelk i svært lave doser, og det er usannsynlig at det påvirker spedbarnet som ammes negativt. Imidlertid er det slik at hvis pasienten har ultrarask metabolisme av CYP2D6, så kan høyere nivåer av den aktive metabolitten, morfin, være til stede i morsmelk, og i svært sjeldne tilfeller kan det føre til symptomer på opioidtoksisitet hos spedbarnet, som kan være dødelig.

Hvis mor eller barn utvikler symptomer på opioidtoksisitet, skal alle kodeinholdige legemidler seponeres, og alternative ikke-opioide analgetika foreskrives. I alvorlige tilfeller skal man vurdere å

forskrive nalokson for å reversere disse effektene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kodein kan svekke de mentale og/eller fysiske evnene som kreves for å utføre potensielt farlige oppgaver, for eksempel bilkjøring eller bruk av maskiner. Effekter som forvirring, døsighet, svimmelhet, hallusinasjoner, tåkesyn eller dobbeltsyn eller kramper kan forekomme. Effektene av alkohol forsterkes med denne kombinasjonen.

Pasienter bør informeres om at de ikke skal kjøre, bruke maskiner eller delta i aktiviteter der slik svekkelse kan sette dem selv eller andre i fare.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger kan oppstå ved bruk av Kodein ExtractumPharma tabletter. Bivirkningene er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens.

Frekvensene er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)>

Organklasser	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Sjeldne</i>	anafylaktoide reaksjoner
<i>Ikke kjent</i>	symptomer som kan skyldes histaminfrisetting, dvs. utslett, urtikaria, pruritus, dyspné, hyperhidrose, erytem eller rødme, ødem
Psykiatriske lidelser	
<i>Ikke kjent</i>	endret stemningsleie (dysfori, euforisk humør), depresjon, hallusinasjon (se eller høre ting som ikke finnes), rastløshet, agitasjon, mareritt, forvirringstilstand, desorientering, legemiddeltoleranse eller -avhengighet, redusert libido
Nevrologiske sykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	forvirringstilstand, somnolens, malaise, vertigo, svimmelhet, kramper, hodepine, økt intrakranielt trykk, hypotermi
Øyesykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	miose, tåkesyn eller diplopi
Hjertesykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	bradykardi, palpitasjoner, takykardi
Karsykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	synkope, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Ikke kjent</i>	respirasjonsdepresjon med større doser
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Sjeldne</i>	gastrointestinal hypermotilitet og megakolon (ved kronisk ulcerøs kolitt)
<i>Ikke kjent</i>	forstoppelse (for forstoppende for langvarig bruk), magesmerter, pankreatitt, kvalme, oppkast, munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Ikke kjent</i>	gallekolikk, dysfunksjon i Oddis sfinkter
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Ikke kjent</i>	muskelstivhet

Organklasser	Bivirkninger
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Ikke kjent</i>	urethral spasme, antidiuretisk effekt, urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	erekttil dysfunksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	redusert appetitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Ikke kjent</i>	asteni, fatigue

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Kodein ExtractumPharma kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Effektene av overdosering vil bli forsterket ved samtidig inntak av alkohol og psykotrope legemidler. Den dødelige dosen hos voksne er estimert til 0,5–1,0 gram kodein (tilsvarende 7–14 mg/kg kroppsvekt).

Symptomer

Depresjon i sentralnervesystemet, inkludert respirasjonsdepresjon, kan utvikles, men er usannsynlig å være alvorlig med mindre andre beroligende midler har blitt inntatt samtidig, inkludert alkohol, eller overdosen er svært stor.

Triaden koma, svært små pupiller og respirasjonsdepresjon anses å være en indikasjon på opioidoverdose, der pupillene utvides etter hvert som hypoksien utvikler seg.

Kvalme og oppkast er vanlig. Andre symptomer på opioidoverdose inkluderer hypotermi, forvirring, kramper, alvorlig svimmelhet, alvorlig døsighet, hypotensjon og takykardi (mulig, men usannsynlig), nervøsitet eller rastløshet, eksitasjon, hallusinasjoner, bradykardi, sirkulasjonssvikt, langsom pust eller pustebesvær, alvorlig svakhet, kramper, spesielt hos spedbarn og barn. Rabdomyolyse, som utvikler seg til nyresvikt, er rapportert ved overdosering med opioider.

Behandling

Behandlingen bør omfatte generelle symptomatiske og støttende tiltak, inkludert frie luftveier og overvåking av vitale tegn til de er stabile. Vurder aktivt kull innen én time etter inntak hvis en voksen får i seg mer enn 350 mg eller et barn mer enn 5 mg/kg. Ved akutt overdosering med respirasjonsdepresjon eller koma er den spesifikke opioidantagonisten nalokson indisert ved bruk av et av de anbefalte doseregimene. Gjentatte doser kan være nødvendig hos en alvorlig forgiftet pasient, da nalokson er en kompetitiv antagonist med kort halveringstid. Pasienter bør observeres nøye i minst fire timer etter inntak, eller åtte timer hvis det er tatt et depotpreparat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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 brukes også til behandling av hoste og alvorlig diaré. Det er påvist at kodein (spesielt i kombinasjon med andre analgetika som paracetamol) er effektiv ved akutte nociseptive smerter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kodein og dets salter absorberes lett fra mage-tarmkanalen, og toppkonsentrasjoner i plasma oppstår etter ca. én time. Kodein metaboliseres ved O- og N-demetylering i leveren til morfin og norkodein. Kodein og dets metabolitter utskilles nesten helt av nyrene, hovedsakelig som konjugater med glukuronsyre. Halveringstiden i plasma er rapportert å være mellom 3 og 4 timer.

Absorpsjon

Kodein absorberes godt fra mage-tarmkanalen. Etter oral administrering oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter 1–2 timer.

Distribusjon

Kodein overføres gjennom morsmelk og skilles ut i morsmelk. Graden av plasmaproteinbinding av kodein er rundt 7–25 %.

Biotransformasjon

Kodein metaboliseres via CYP3A4 til norkodein, som inaktiveres videre via glukuronidering. Omtrent 10 % av det absorberte kodeinet demetyleres til morfin ved enzymet CYP2D6. Morfin omdannes videre til den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid.

Eliminasjon

Kodein metaboliseres i leveren og elimineres gjennom nyrene, ca. 37 % som glukuronidkonjugater og 10 % som uendret kodein. Halveringstiden for eliminasjon i plasma er ca. 3–4 timer, som kan være så høy som 6 timer ved nedsatt leverfunksjon eller etter overdosering.

Spesielle pasientgrupper (CYP2D6-polymorfisme)

På grunn av genetisk polymorfisme mangler ca. 7 % av den kaukasiske befolkningen et fungerende CYP2D6-enzym. Den smertestillende effekten av kodein kan reduseres hos slike pasienter på grunn av manglende morfindannelse. Videre har 1–5 % av den kaukasiske befolkningen økt CYP2D6-aktivitet. Disse pasientene kan ha forhøyede plasmanivåer av morfin (se pkt. 4.4 og 4.6), og spesielt ved nedsatt nyrefunksjon kan bivirkninger av morfin oppstå da eliminasjonen av den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid reduseres. Økt aktivitet av CYP2D6-enzymet er hyppigere i afrikanske populasjoner og Middelhavspopulasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen prekliniske data som er relevante for forskrивeren utover de som allerede finnes i andre deler av preparatomtalen.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Cellulosepulver
Silika, kolloidal vannfri
Natriumstivelsesglykولات
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/PVdC//Alu-blisterpakning: 3 år

HDPE-beholder: 4 år

Etter anbrudd av HDPE-beholderen: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PVdC//Alu-blisterpakning

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

HDPE-beholder

Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturforhold under oppbevaring. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kodein ExtractumPharma 10 mg tabletter

30, 60, 90 eller 100 tabletter i klare, gjennomsiktige PVC/PVdC//Alu-blisterpakninger i en eske med pakningsvedlegg.

50, 100 eller 250 tabletter i hvit, ugjennomsiktig HDPE-beholder med PP-lokk med tørkemiddel og sikkerhetsring, i en eske med pakningsvedlegg.

Kodein ExtractumPharma 15 mg tabletter

30, 60, 90 eller 100 tabletter i klare, gjennomsiktige PVC/PVdC//Alu-blisterpakninger i en eske med pakningsvedlegg.

50, 100 eller 250 tabletter i hvit, ugjennomsiktig HDPE-beholder med PP-lokk med tørkemiddel og sikkerhetsring, i en eske med pakningsvedlegg.

Kodein ExtractumPharma 20 mg tabletter

20, 30, 60, 90 eller 100 tabletter i klare, gjennomsiktige PVC/PVdC//Alu-blisterpakninger i en eske med pakningsvedlegg.

50, 100 eller 250 tabletter i hvit, ugjennomsiktig HDPE-beholder med PP-lokk med tørkemiddel og sikkerhetsring, i en eske med pakningsvedlegg.

Kodein ExtractumPharma 30 mg tabletter

30, 60, 90 eller 100 tabletter i klare, gjennomsiktige PVC/PVdC//Alu-blisterpakninger i en eske med pakningsvedlegg.

50, 100 eller 250 tabletter i hvit, ugjennomsiktig HDPE-beholder med PP-lokk med tørkemiddel og sikkerhetsring, i en eske med pakningsvedlegg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ExtractumPharma Co. Ltd.

H-1044 Budapest

Megyeri út 64.
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 24-16663
15 mg: 24-16664
20 mg: 24-16665
30 mg: 24-16666

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.mai 2025
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

08.05.2026