

Citodon®

 MR_xS F

BioPhausia

Brustablett 500 mg/30 mg
(vita, plana, citrussmak, 25 mm)



Beroendeframkallande medel.

lakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
Särskild receptblankett krävs

Analgetikum

Aktiva substanser:

Kodein, vattenfri

Paracetamol

ATC-kod:

N02AJ06

Läkemedel från BioPhausia omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Citodon® Brustablett 500 mg/30 mg; tablett 500 mg/30 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-01-08.

Indikationer

Opiodkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

Kontraindikationer

- Ammande kvinnor (se avsnitt om Amning).
- Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.
- Gallväggspasm.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Vuxna: Tabletter: 1-2 tabletter 1-4 gånger per dygn.

Brustabletter: 1-2 tabletter 1-4 gånger per dygn. Brustabletterna skall lösas i ca ett halvt glas vatten och ger då en klar dryck.

Pediatrik population: Citodon är inte godkänd till behandling av barn och ungdomar under 18 år.

Varningar och försiktighet

Försiktighet vid akut asthma bronchiale.

Försiktighet bör iakttas hos astmapatienter som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra, då milda reaktioner av bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidosis.

Behandling av äldre bör ske med försiktighet. Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt.

Risk för beroendutveckling föreligger vid höga doser och långvarigt bruk. Citodon bör inte förskrivas till patienter med missbrukstendenser då risken för intag av excessiva doser av centralt verkande analgetika i denna patientgrupp är förhöjd. Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska tecken på leverskadan debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Antidot bör ges så tidigt som möjligt. Se även under Överdoser.

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. Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion (se Farmakokinetik).

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

Citodon *brustabletter* innehåller natriumbikarbonat (en tablett = 458 mg natrium = 21 mmol = 21 mekv). Detta bör beaktas vid långvarig behandling med höga doser till patienter med hypertoni eller med hjärt- eller njurinsufficiens.

Interaktioner

Följande kombinationer med Citodon och Citodon forte bör undvikas: kinidin.

Följande kombinationer med Citodon och Citodon forte kan kräva dosanpassning: neuroleptika, antidepressiva läkemedel, warfarin, enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), probenecid, metoklopramid, kolestyramin och kloramfenikol.

Samtidigt bruk av alkohol bör undvikas.

Kodein: *Farmakokinetiska interaktioner:*

Kodein är sannolikt verksamt genom att kodeinet O-demetyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering hämmas av vissa läkemedel, t ex kinidin, terbinafin, vissa antidepressiva läkemedel och neuroleptika m fl. Dessa medel motverkar därför effekten av kodein. Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter.

Direkta studier har gjorts med kinidin som är en mycket stark hämmare av CYP2D6 och kombinationen bör därför undvikas. Neuroleptika och antidepressiva läkemedel har också en hämmande effekt på CYP2D6 vilket medför att kombinationerna kan kräva dosanpassning.

Enzyminducerande läkemedel t ex rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, Johannesört (*Hypericum perforatum*) m fl kan ge minskade plasma koncentrationer av morfin (se också interaktion med paracetamol nedan).

Paracetamol: Farmakodynamiska interaktioner:

Studier har visat att effekten av *warfarin* kan förstärkas vid behandling med paracetamol. Effekten synes öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om 1,5-2,0 g paracetamol per dygn i minst 5-7 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses ej ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner:

Enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) har i farmakokinetiska studier visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t ex *rifampicin* och *johannesört (Hypericum perforatum)* misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom torde risken vara större för leverskada vid behandling

med maximal rekommenderad dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Detta torde innebära att dosen av paracetamol kan halveras vid samtidig behandling med *probenecid*.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan höjas med *metoklopramid*, men substanserna kan ges i kombination. Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*. *Kolestyramin* bör inte ges inom 1 timme om maximal analgetisk effekt ska uppnås.

Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av *kloramfenikol* i plasma vid kombinationsbehandling med *kloramfenikol* för injektion.

Graviditet

Kategori C.

Paracetamol: En stor mängd data på gravida kvinnor tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet.

Paracetamol kan användas under graviditet om kliniskt behov finns. Paracetamol ska dock användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid med minsta möjliga frekvens.

Kodein: Bör användas med försiktighet under första trimestern, men om exponering redan skett föreligger ingen orsak till ett avbrytande av graviditeten. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas.

Amning

Grupp IVb.

Citodon ska inte användas under amning (se avsnitt kontraindikationer).

Paracetamol: Passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Kodein: Ska inte användas under amning (se avsnitt kontraindikationer). 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 symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

Trafik

Vid behandling med Citodon och Citodon forte kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

Biverkningar

Cirka 15% beräknas få biverkningar som i huvudsak kan kopplas till de farmakologiska effekterna av kodein. Biverkningarna är dosrelaterade.

Vanliga

(>1/100)

Mindre vanliga

(1/100-1/1000)

Sällsynta

(<1/1000)

Allmänna: Trötthet.

GI: Illamående, förstoppning.

Lever: Gallvägsdyskinesi.

Allmänna: Allergisk reaktion, angioödem.

Hud: Exantem, urtikaria.

Lever: Leverskada¹

Urogenital: Kreatininstegring².

Mycket sällsynta

(<1/10 000)

Ingen känd frekvens

GI: Pankreatit

Allmänna: Yrsel

¹ Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.

Det finns även en mycket liten risk för leverskada för patienter utan alkoholmissbruk.

² Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Gallvägsdyskinesi kan förekomma hos predisponerade 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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Vid överdosering med denna kombination är de huvudsakliga riskerna paracetamols hepatotoxiska verkan och den andningsdeprimerande effekten av kodein.

Toxicitet: 2 tabletter Citodon till 5-åring gav efter koltillförelse ej några symtom. 20-30 tabletter Citodon till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Paracetamol

Vid överdosering kan konjugationsförmågan i levern mättas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms, vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas.

Initialt efter intaget och under de första dyggen förekommer eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats.

Toxicitet: 5 g under 24 timmar till 3 ½ åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till barn och vuxna är i regel >140 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande substanser såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (*Hypernicum perforatum*) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad

leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylcystein är antidot och behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein kan dock ge visst skydd även efter 10 timmar men då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt. Lever- och njursviktterapi blir ofta aktuell i de fall tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation bli aktuell.

Kodein

Huvudsymtomen är av samma typ som vid morfinintoxikation; sänkt medvetandegrad, andningsdepression, miotiska pupiller. Framför allt hos barn kan kramper, hudrodnad och ansiktsödem förekomma. Vid högre doser kan hypoxi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt och lungödem utvecklas.

Toxicitet: Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Letal dos för vuxna anges till (0,5-)0,8-1 g. 20 mg under 24 timmar till spädbarn (3 kg) av allvarlig intoxikation.

30 mg till 11 månaders barn gav lindrig intoxikation. Vid doser > 5 mg/kg finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Behandling: Behandlingen är symtomatisk och syftar till att säkra andningen. Naloxon är antidot och häver andningsdepressionen. Naloxon kan dock inte ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation.

Farmakodynamik

Citodon är kombinationsanalgetikum innehållande paracetamol och kodein, som är två analgetiska substanser med olika verkningsmekanismer. Paracetamol är ett anilidderivat med analgetisk effekt. Den analgetiska effekten sammanhänger troligen med att paracetamol-molekylen kan fånga upp och oskadliggöra fria OH(-)- och O(-)radikaler, som bildas vid till exempel en vävnadsskada. Paracetamol hämmar inte enzymet prostaglandinsyntetas (vilket NSAID gör). Det är dock möjligt att den analgetiska effekten till en del kan förklaras genom annan inverkan på syntesen av prostaglandiner och leukotriener.

Till skillnad från acetylsalicylsyra ger paracetamol inte gastrointestinal irritation eller ökad blödningsbenägenhet.

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.

Analgetisk effekt erhålls efter $\frac{1}{2}$ -1 timme och maximal effekt inom ca två timmar (*tablett, brustablett*).

Farmakokinetik

Paracetamol och kodein absorberas snabbt och så gott som fullständigt, och maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme. Paracetamol och kodein utsöndras via njurarna.

Halveringstiden för paracetamol är efter terapeutisk dosering ca 2-2½ timmar och substansen metaboliseras genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del metaboliseras även oxidativt och binds till glutation samt utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering. Via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6.

Kända långsamma metaboliserare avseende enzymet CYP2D6 kan få sämre effekt p g a utebliven bildning av morfin.

Halveringstiden för kodein är ca 2-3 timmar, och efter metabolisering utsöndras substansen i urinen främst som kodein- och norkodeinkonjugat samt även (ca 20%) som morfinkonjugat och fritt kodein.

Kodein

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 p g a sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt p g a utebliven bildning av morfin. Omkring 1% av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6 kodade gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får

förhöjda plasmakoncentrationer av morfin och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar (se även Varningar och försiktighet, Graviditet och Amning). 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.

Innehåll

1 tablett innehåller: Paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, kolloidal kiseldioxid, vatten.

1 brustablett innehåller: Paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg, natriumvätekarbonat, citronsyra, natriumdivätecitrat, mannitol, vattenfritt natriumkarbonat, povidon, sackarinnatrium, natriumcitrat, natriumklorid, magnesiumstearat, natriumlaurilsulfat och smakämnen (apelsin och citron).

Miljöpåverkan

Kodein, vattenfri

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av kodein, vattenfri kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att kodein, vattenfri är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Kodein, vattenfri har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 2174,8 kg. The total sold amount of codeine (codeine hydrochloride dehydrate: 0,523468 kg and codeine phosphate hemihydrate 2174,293525 kg) in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS. (Ref.2)

R = 0

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 2174,8 \cdot (100 - 0) = 0,3262200 \mu\text{g/L}$$

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

The risk of environmental impact of codeine cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Degradation

The potential for persistence of codeine cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Codeine has an estimated $\log K_{ow} = 1,14$ (method: Experimental octanol-water partition). (Ref.3)

The $\log K_{ow}$ is thus <4 , which indicates that "Codeine has low potential for bioaccumulation".

References

1. ECHA, European Chemicals Agency.
October 2012 Version: 2.1 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
2. Data from Quintiles IMS "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2017".
3. Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry, Wiley & Sons: Chichester, 1997.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Tabletter: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Brustabletter: Förvaras i väl tillsluten originalförpackning.

Fuktkänsligt.

Förpackningsinformation

Brustablett 500 mg/30 mg (vita, plana, citrussmak, 25 mm)

25 styck burk, 67:90, F, Övriga förskrivare: tandläkare

2 x 25 styck burk, 91:94, F, Övriga förskrivare: tandläkare

4 x 25 styck burk, 139:99, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Tablett 500 mg/30 mg (vita, stavformiga med skåra, märkta A/PK, 7×18 mm)

10 styck blister, 55:10, F, Övriga förskrivare: tandläkare

20 styck blister, 56:33, F, Övriga förskrivare: tandläkare

50 styck blister, 74:30, F, Övriga förskrivare: tandläkare

100 styck blister, 104:23, F, Övriga förskrivare: tandläkare

100 styck burk, 104:23, F, Övriga förskrivare: tandläkare

50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

6 x 100 styck burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

250 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk),
tillhandahålls för närvarande ej