

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Codein Slovakofarma 15 mg tablety

Codein Slovakofarma 30 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Codein Slovakofarma 15 mg

Jedna tableta obsahuje codeini phosphas hemihydricus 14,36 mg.

Codein Slovakofarma 30 mg

Jedna tableta obsahuje codeini phosphas hemihydricus 28,72 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Dráždivý kašel různého původu.
- Analgetikum před diagnostickými výkony.
- Algické stavy, vyžadující kombinaci neopioidního analgetika s kodeinem.

Dospívající ve věku 12 až 18 let

- Dráždivý kašel různého původu.
- Akutní středně silná bolest, kterou nelze zmírnit jinými analgetiky, jako je paracetamol nebo ibuprofen (použitými samostatně).

Ve všech indikacích má přípravek Codein Slovakofarma léčebné použití, před diagnostickými výkony i profylaktické použití.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

**Dávkování**

### Antitusická léčba

#### *Dospělí*

Doporučená dávka kodeinu je 15-30 mg 3-4x denně. U dospělých je jako maximální antitusická dávka doporučeno 120 mg/den.

#### *Pediatrická populace*

##### Děti ve věku do 12 let

Kodein je kontraindikován u dětí ve věku do 12 let pro symptomatickou léčbu kašle (viz bod 4.3).

##### Dospívající ve věku 12 až 18 let

Doporučená dávka kodeinu je 15-30 mg 3-4x denně.

Kodein není doporučen pro použití u dospívajících ve věku od 12 do 18 let s narušenou respirační funkcí pro symptomatickou léčbu kašle (viz bod 4.4).

### Analgetická léčba

#### *Dospělí*

Doporučená dávka kodeinu je 15-60 mg 3-4x denně.

Kodein je třeba užívat v nejnižší účinné dávce po nejkratší možnou dobu. Tuto dávku je možné užít maximálně 4krát denně v intervalu nejméně 6 hodin. Maximální denní dávka kodeinu nesmí přesáhnout 240 mg.

#### *Pediatrická populace*

##### Děti ve věku do 12 let

Kodein není určen k použití u dětí mladších 12 let vzhledem k riziku opioidní toxicity v důsledku variabilního a nepředvídatelného metabolismu kodeinu na morfin (viz body 4.3 a 4.4).

##### Dospívající ve věku 12 až 18 let

Doporučená dávka kodeinu u dospívajících od 12 let je 15–60 mg každých 6 hodin, pokud je to nezbytné až do maximální dávky 240 mg kodeinu denně.

Dávka vychází z tělesné hmotnosti (0,5–1 mg/kg).

### Délka léčby

Délku léčby u všech pacientů je třeba omezit na 3 dny, a pokud nedejde k dostatečné úlevě od bolesti, je pacienty/ošetřující osoby třeba poučit, aby se poradili s lékařem.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Respirační deprese.
- U dětí ve věku do 12 let pro symptomatickou léčbu kašle a bolesti v důsledku zvýšeného rizika závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí.
- Ztížená expektorace, zejména v pokročilejším stadiu bronchopulmonální nemoci.
- Akutní astmatický záchvat.
- Průjemy při intoxikacích a pseudomembranózní kolitidě.
- Paralytický ileus.
- Závažné jaterní selhání.
- Poranění hlavy a zvýšený nitrolební tlak.
- U všech pediatrických pacientů (0–18 let), kteří podstoupí tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu syndromu obstrukční spánkové apnoe, kvůli zvýšenému riziku rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků (viz bod 4.4).
- U kojících žen (viz bod 4.6).

- U pacientů, u kterých je známo, že jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při dlouhodobém podávání možnost vzniku obstipace.

Podávání kodeinu se nedoporučuje při jaterním a renálním selhání, při alkoholismu a abusu omamných a psychotropních látek, příp. při závislosti na opioidech, při poruchách vědomí, při užívání IMAO (nebo do 14 dní po jejich podání) nebo léků tlumících CNS, při cholelitiáze nebo v případě následného chirurgického zásahu v oblasti žlučových cest.

Poměr riziko/benefit je třeba zvážit při chronické bronchopulmonální nemoci, při zánětlivém onemocnění střev (riziko toxického megakolon), u pacientů s myasteniam gravis a hypertrofií prostaty.

Opatrnost při podávání tohoto přípravku je nutná u pacientů, jejichž stav se může opioidy zhoršit, a to zvláště u starších jedinců, kteří mohou být citliví na jejich vliv v oblasti CNS nebo na jejich gastrointestinální účinky.

Přípravek patří do skupiny opioidů s rizikem vzniku lékové závislosti.

Byly hlášeny případy zneužívání přípravků obsahujících kodein, včetně případů u dětí a dospívajících.

Zvláštní opatrnost je zapotřebí při předepisování zejména u dospívajících, mladých dospělých a u pacientů s anamnézou užívání návykových látek a/nebo alkoholu.

##### Riziko plynoucí ze souběžného užívání opioidů a benzodiazepinů

Užívání opioidů (včetně kodeinu) souběžně s benzodiazepiny může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování opioidů a benzodiazepinů vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby.

V případě rozhodnutí předepsat kodein současně s benzodiazepiny, je nutné předepsat nejnižší účinné dávky na minimální možnou dobu souběžného užívání a pečlivě u pacientů sledovat známky a příznaky sedace a respirační deprese (viz bod 4.5).

##### Riziko plynoucí ze souběžného užívání opioidů a alkoholu

Současné užívání opioidů (včetně kodeinu) a alkoholu může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Je nutné se vyvarovat současnému užívání kodeinu s alkoholem (viz bod 4.5).

##### CYP2D6 metabolismus

Kodein je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6 na jeho aktivní metabolit morfin. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu úplně chybí, nebude dosažen odpovídající terapeutický efekt. Odhady ukazují, že až 7 % bělošské populace může mít tento deficit. Pokud je však pacient silný nebo ultrarychlý metabolizátor, existuje zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků toxicity opioidů i při běžně předepisovaných dávkách. Tito pacienti přeměňují kodein na morfin rychle, což vede k vyšším než očekávaným hladinám morfinu v séru.

Obecné příznaky toxicity opioidů zahrnují zmatenost, somnolenci, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzeu, zvracení, zácpu a ztrátu chuti k jídlu. V závažných případech může zahrnovat příznaky oběhového a respiračního útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně i fatální.

Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů v různých populacích jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence %
Africká/etiopská	29 %
Afro-americká	3,4 % až 6,5 %
Asijská	1,2 % až 2 %

Bělošská	3,6 % až 6,5 %
Řecká	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoevropská	1 % až 2 %

#### Dospívající s poruchou respiračních funkcí

Kodein není doporučen pro použití u dospívajících, jejichž respirační funkce může být narušena v důsledku různých rizikových faktorů, které mohou zvýšit citlivost jedince na účinky kodeinu. Rizikové faktory zahrnují stavy spojené s hypoventilací, jako je obstrukční spánková apnoe, obezita, neuromuskulární poruchy, závažná srdeční nebo respirační onemocnění, infekce horních cest dýchacích nebo plic, vícečetná traumata nebo rozsáhlé chirurgické procedury. Tyto faktory mohou zhoršit příznaky morfinové toxicity a zvýšit tak riziko závažných dýchacích potíží.

#### Pooperační použití u dětí

V publikované literatuře existují informace o tom, že podání kodeinu dětem po tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedlo ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám včetně úmrtí (viz bod 4.3). Všem dětem byly podány dávky kodeinu, které byly v rámci správného dávkovacího rozmezí; existují však důkazy o tom, že tyto děti byly buď extenzivními nebo ultrarychlými metabolizátory kodeinu na morfin.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpci glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současná aplikace metacholonu a erythromycinu s kodeinem může vyvolat přechodný extrapyramidový syndrom. Analgetický účinek kodeinu zvyšují IMAO a tymoleptika, fysostigmin a neostigmin, snižují ho naloxon, nalorfin (antidota při intoxikaci), pentazocin a buprenorfin. Kodein zvyšuje analgetický účinek analgetik-antipyretik.

Současné užívání kodeinu s jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS (např. benzodiazepiny, sedativy, hypnotiky, opioidními analgetiky, antihistaminiky, neuroleptiky, anxiolytiky nebo antidepresivy) nebo konzumací alkoholu může způsobit zesílení sedativního účinku nebo útlum dechových funkcí. Současné užívání benzodiazepinů a opioidů rovněž zvyšuje riziko kómatu a smrti z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Doporučuje se omezené dávkování a trvání souběžné léčby benzodiazepiny a kodeinu (viz bod 4.4). Současné užívání alkoholu a opioidů má obdobné účinky. Je nutné se vyvarovat současnému užívání kodeinu s alkoholem (viz bod 4.4).

Při užívání kodeinu s anticholinergiky vzniká riziko těžké zácpy až paralytického ileu a retence moči; při současném užívání kodeinu s léky proti průjmům je zvýšené riziko úporné obstipace; při současném užívání kodeinu s antihypertenzivy možnost potenciace jejich hypotenzního účinku.

Vzhledem k tomu, že kodein může inhibovat kašlací reflex, je nutné vyvarovat se souběžného užití kodeinu s látkami usnadňujícími odkašlávání.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Přínosy a rizika užívání kodeinu během těhotenství musí být zváženy, neboť kodein prochází placentární bariérou.

Při použití u lidí bylo zjištěno spojení mezi malformacemi respiračního traktu a užívání kodeinu v prvních třech měsících těhotenství. Kodein může způsobit depresi dýchání a abstinenční příznaky u novorozenců narozených matkám, které užívají kodein během třetího trimestru těhotenství. Vhodným preventivním opatřením je vyvarovat se užívání kodeinu během prvního a třetího trimestru těhotenství a během porodu.

#### Kojení

Kodein je kontraindikován u kojících žen (viz bod 4.3).

Při normálních terapeutických dávkách mohou být kodein a jeho aktivní metabolit přítomny v mateřském mléce ve velmi nízkých dávkách a není pravděpodobné, že nežádoucím způsobem ovlivní kojeného novorozence. Pokud je však pacientka ultrarychlý metabolizátor CYP2D6, mohou být v mateřském mléce přítomny vyšší hladiny aktivního metabolitu morfinu a velmi vzácně to může vést k příznakům toxicity opioidů u novorozence, které mohou být smrtelné.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kodein může, i při užívání podle doporučení, vést k takovému ovlivnění reakční schopnosti, že dojde k nepříznivému ovlivnění schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. Platí to zvýšenou měrou při současném konzumaci alkoholu nebo současném užívání léků s centrálními účinky.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky kodeinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	trombocytopenie
Psychiatrické poruchy	není známo	léková závislost morfinového typu
Poruchy nervového systému	časté	vertigo, bolest hlavy
	méně časté	poruchy spánku
	velmi vzácné	euforie, útlum dechového centra*
	není známo	útlum, zmatenost
Poruchy oka	vzácné	poruchy zraku, mióza
Poruchy ucha a labyrintu	vzácné	poruchy sluchu
Srdeční poruchy	není známo	palpitace, bradykardie
Cévní poruchy	není známo	nával horka
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, zácpa
	vzácné	sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	biliární spasmus
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	vyrážka, kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	poruchy močení

\* Na útlum dechového centra jsou citlivější děti.

Při déletrvajícím užívání vyšších dávek je možný rozvoj závislosti.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Příznaky intoxikace

Typickým příznakem předávkování kodeinem je extrémní deprese dechových funkcí. Příznaky jsou do značné míry shodné s příznaky otravy morfinem s extrémní somnolencí až kómatem a většinou jsou spojené s miózou, často se zvracením, bolestmi hlavy, retencí moči a stolice. Vyskytuje se cyanóza, hypoxie, chladná kůže, ztráta svalového tonu kosterního svalstva a areflexie, někdy bradykardie a pokles krevního tlaku; příležitostně cerebrální křeče, především u dětí.

### Terapie intoxikace

Při dávkách vyšších než 2 mg kodeinu na kg tělesné hmotnosti a rozvoji klinických příznaků by mělo být až do odeznění příznaků prováděno monitorování dechových funkcí s připraveností provádět resuscitaci, při chybění příznaků nejméně po dobu 5 hodin od požití.

Zrušení účinku kodeinu při manifestní depresi dýchání je možno dosáhnout opioidním antagonistou, např. naloxonem (dávkování u dospělých: 0,4–2 mg i. v., v případě nutnosti opakování dávky každé 2–3 minuty). Trvání účinků kodeinu je delší než trvání účinku naloxonu. Pokud nevede podání dávky 10 mg naloxonu k žádnému účinku, je třeba zvážit, zda je diagnóza intoxikace opioidy správná. Není-li možno použít naloxon, jsou indikována symptomatická opatření, především uvedení do stabilizované polohy na boku, umělé dýchání, léčba šoku. Významným doplňkem léčby je katetrizace močového měchýře a v případě potřeby podávání ATB.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva proti nachlazení a kašli, opiové alkaloidy a deriváty.  
ATC kód: R05DA04

### Mechanismus účinku

Kodein je centrálně působící slabé analgetikum. Kodein působí prostřednictvím  $\mu$  opiátových receptorů, avšak má nízkou afinitu k těmto receptorům a jeho analgetický účinek je umožněn přeměnou na morfin. Bylo prokázáno, že kodein, obzvláště v kombinaci s jinými analgetiky, jako je paracetamol, je účinný v léčbě akutní nociceptivní bolesti.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce a distribuce

Perorálně podaný kodein se dobře vstřebává z trávicí soustavy. Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy po přibližně 1 hodině. Relativní biologická dostupnost po perorálním podání (ve srovnání s dávkou podanou i. m.) je na základě výrazného efektu první pasáže v játrech pouze cca 54 %. Vazba na bílkoviny plasmy je 25–30 %.

Kodein přestupuje do krevního oběhu plodu. V mateřském mléce je po užití vysokých dávek dosaženo farmakologicky významné koncentrace.

#### Biotransformace a eliminace

Metabolismus probíhá v játrech (značná inter-individuální variabilita). Kodein je z velké části metabolizován glukuronidací na kodein-6-glukuronid. Minoritními cestami metabolismu jsou O-demethylace na morfin a N-demethylace na norkodein a následně jsou oba dále metabolizovány O- a N-demethylací na normorfin. Morfin a norkodein jsou dále konjugovány s kyselinou glukuronovou. Nezměněný kodein a jeho metabolity se vylučují převážně močí do 48 hodin ( $84,4 \pm 15,9$  %). O-demethylace kodeinu na morfin je katalyzována izoenzymem 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6), který vykazuje genetický polymorfismus a může mít vliv na účinnost a toxicitu kodeinu. Genetický polymorfismus CYP2D6 je zodpovědný za rozdíly v rychlosti metabolizace (ultra-rychlí, extensivní nebo pomalí metabolizátoři).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Výsledky předklinických sledování nepřinášejí z terapeutického hlediska žádné nové poznatky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy  
bramborový škrob  
želatina  
mastek  
magnezium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný bezbarvý PVC/Al blistr, krabička.  
10 tablet po 15 mg nebo 30 mg.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Codein Slovakofarma 15 mg: 36/281/69-A/C

Codein Slovakofarma 30 mg: 36/281/69-B/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 9. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 7. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 5. 2019