

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kodein FMK 15 mg tablety

Kodein FMK 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kodein FMK 15 mg: Jedna tableta obsahuje codeini phosphas hemihydricus 14,36 mg.

Kodein FMK 30 mg: Jedna tableta obsahuje codeini phosphas hemihydricus 28,72 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Kodein FMK 15 mg:

Jedna tableta obsahuje 103,290 mg monohydrátu laktosy.

Kodein FMK 30 mg:

Jedna tableta obsahuje 206,580 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kodein FMK 15 mg: Bílé až téměř bílé kulaté tablety, o průměru 7 mm.

Kodein FMK 30 mg: Bílé až téměř bílé kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně, o průměru 10 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Symptomatická léčba dráždivého, neproduktivního kašle různého původu.
- Doplnková léčba akutní mírné až středně silné bolesti v kombinaci s neopioidním analgetikem.

Dospívající ve věku 12 až 18 let

- Léčba akutní středně silné bolesti, kterou nelze zmírnit jinými analgetiky, jako je paracetamol nebo ibuprofen (použitými samostatně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Antitusická léčba

Dospělí

Obvykle 15 mg anebo 30 mg 3-4krát denně do maximální denní dávky 120 mg.

Pediatrická populace

Děti ve věku do 12 let

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

Dospívající ve věku 12 až 18 let

Přípravek Kodein FMK není určen pro použití u dospívajících ve věku 12 až 18 let pro symptomatickou léčbu kašle.

Analgetická léčba

Dospělí

Užívají 60 mg 3-4krát denně.

Pediatrická populace

Děti mladší 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 30-60 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).

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.

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

Starší populace

Dávkování je stejné jako u dospělých, avšak může být zapotřebí i snížení dávky (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

50-75 % redukce dávky se doporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 50 ml/min.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Dávka má být odpovídajícím způsobem upravena, pacient má být monitorován. Kodein je kontraindikován u pacientů se signifikantně sníženým metabolismem jater (Child–Pugh B a C) (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- ztížená expektorace, zejména v pokročilejším stadiu bronchopulmonální nemoci
- akutní astmatický záchvat
- akutní respirační útlum
- průjmy při intoxikacích a pseudomembranózní kolitidě
- paralytický ileus
- závažné jaterní selhání (Child–Pugh B a C)
- poranění hlavy a zvýšený nitrolební tlak

- u kojících žen (viz bod 4.6)
- 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 pacientů, u kterých je známo, že jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6
- u dětí ve věku do 12 let pro symptomatickou léčbu kašle v důsledku zvýšeného rizika závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Kodein FMK patří do skupiny opioidů s rizikem vzniku lékové závislosti. S ohledem na snahu minimalizovat riziko vzniku tolerance a fyzické závislosti má být kodein podáván v nejnižší účinné dávce s co nejnižší frekvencí užívání, které jsou potřebné ke zvládnutí příznaků. Při dlouhodobém podávání možnost vzniku obstitace.

Podávání kodeinu se nedoporučuje při:

- jaterním postižení a renálním selhání ($GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- alkoholismu
- abusu omamných a psychotropních látek
- závislosti na opioidech
- poruchách vědomí
- užívání IMAO (nebo do 14 dní po jejich podání) (viz bod 4.5)
- užívání léků tlumících CNS (viz bod 4.5)
- cholelitiáze nebo v případě následného chirurgického zásahu v oblasti žlučových cest.

Poměr riziko/přínos je třeba zvážit:

- při chronické bronchopulmonální nemoci
- při zánětlivém onemocnění střev (riziko toxického megakolon)
- u pacientů s myastenia gravis
- u pacientů s hypertrofií prostaty
- 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.

V průběhu léčby kodeinem je nutné se vyvarovat současnému užívání alkoholických nápojů a látek s tlumivým účinkem na CNS (zejména benzodiazepiny), které mohou výrazně zvýšit tlumivý účinek přípravku na CNS (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
Afroamerická	3,4 - 6,5

Asijská	1,2 - 2
Bělošská (Kavkazská)	3,6 - 6,5
Řecká	6,0
Maďarská	1,9
Severoevropská	1-2

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 rovněž 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.

Dospívající s narušenou respirační funkcí

Kodein není doporučen pro použití u dospívajících, jejichž respirační funkce může být narušena, včetně neuromuskulárních poruch, závažných srdečních nebo respiračních onemocnění, infekcí horních cest dýchacích nebo plic, vícečetného traumatu nebo rozsáhlých chirurgických procedur. Tyto faktory mohou zhoršit příznaky morfinové toxicity.

Přípravek Kodein FMK obsahuje monohydrát laktosy

Pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Analgetický účinek kodeinu:

- zvyšují IMAO a tymoleptika.
- snižují ho naloxon, nalorfin (antidota při intoxikaci), pentazocin a buprenorfin.

Farmakokinetické interakce:

- Látky inhibující CYP2D6 (například SSRI paroxetin a fluoxetin, tricyklická antidepresiva, chinidin a cimetidin) mohou snížit účinek kodeinu.
- Látky indukující CYP2D6 (například rifampicin, dexamethason) mohou zvýšit účinek kodeinu.
- Snížená motilita GIT způsobená kodeinem má potenciál oddálit absorpci některých léčiv jako např. antiarytmika mexiletin nebo perorální inhibitory P2Y12 clopidogrel, prasugrel a ticagrelol.

Farmakodynamické interakce:

- Současné užívání kodeinu s jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS (např. sedativy, hypnotiky, opioidními analgetiky, antihistaminiky, neuroleptiky, anxiolytiky nebo antidepresivy) nebo konzumací alkoholu může způsobit zesílení sedativního účinku nebo útlum dechových funkcí (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 potence jejich hypotenzního účinku.
- Vzhledem k tomu, že kodein může inhibovat kašlací reflex, je nutné vyvarovat se souběžného užití kodeinu s látkami usnadňujícími odkšlávání.
- Naloxon, nalorfin (antidota při intoxikaci), pentazocin a buprenorfin snižují analgetický účinek kodeinu a jako smíšené agonisté/antagonisté mohou u čistých agonistů jako je kodein vyvolat abstinenci příznaky.

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 abstinenci příznaky u novorozenců narozených matkám, které užívají kodein během třetího trimestru těhotenství. Vhodným preventivním opatřením je vyvarovat se užívání kodeinu během těhotenství a během porodu.

Kojení

Přípravek Kodein FMK 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 současné 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 (1/10); časté (1/100 až < 1/10); méně časté (1/1 000 až < 1/100); vzácné (1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	trombocytopenie
Psychiatrické poruchy	není známo	léková závislost morfinového typu
Poruchy nervového systému	časté	vertigo, závrať, bolest hlavy, únava
	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
	velmi vzácné	akutní pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	biliární spasmus
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	vyrážka, kopřivka, pocení
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	poruchy močení
Poruchy imunitního systému	není známo	hypersenzitivita

* Na útlum dechového centra jsou citlivější děti.

Při déletrvajícím užívání vyšších dávek hrozí vznik 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.

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 miónou, 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 má 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 účinku 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 patří mezi centrálně působící antitusika.

Kodein potlačuje kašlací reflex tím, že tlumí centrum pro kašel.

Přesný mechanismus antitusického účinku není znám. Kodein je centrálně působící slabé analgetikum. Kodein působí prostřednictvím μ 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

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 prvního průchodu játry pouze cca 54 %.

Distribuce

Vazba na bílkoviny plasmy je 4–7 %. Kodein prochází placentární bariérou. Přestup kodeinu a jeho aktivního metabolitu morfinu do lidského mléka může vyvolat u kojenců útlum dýchání.

Biotransformace

Kodein je z velké části metabolizován glukuronidací na kodein-6-glukuronid. Minoritními cestami metabolismu jsou O-demethylace na morfin a N-demethylace prostřednictvím 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) na norkodein. Následně jsou oba dále metabolizovány O- a N-demethylací na normorfin. Morfin a norkodein jsou dále konjugovány s kyselinou glukuronovou. 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).

Eliminace

Po perorálním podání kodeinu je eliminační poločas kodeinu $3,2 \pm 0,3$ h, kodein-6-glukuronidu $3,2 \pm 0,9$ h a morfinu $6,9 \pm 1,4$ h. Nezměněný kodein a jeho metabolity se vylučují převážně močí do 48 hodin ($84,4 \pm 15,9$ %). Z toho $59,8 \pm 10,3$ % je vyloučeno jako kodein-6-glukuronid, $7,1 \pm 1,1$ % morfin, $6,9 \pm 2,1$ % norkodein a $11,8 \pm 3,9$ % jako nezměněný kodein).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost léku byla ověřena v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
hyprolosa
sodná sůl kroskarmelosy
koloidný bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PVdC/Al, papírová krabíčka.

Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tablet po 15 mg nebo 30 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ

Do 31.10.2023
Xantis Pharma Limited
Lemesou, 5 Eurosure Tower, 1st floor, Flat/Office 101
2112 Nicosia
Kypr

Od 1.11.2023
Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Warszawa
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Kodein FMK 15 mg: 36/938/16-C
Kodein FMK 30 mg: 36/939/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.6.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 8. 2023