

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kodein Medreg 10 mg tablety
Kodein Medreg 15 mg tablety
Kodein Medreg 20 mg tablety
Kodein Medreg 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kodein Medreg 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg hemihydrátu kodein-fosfátu, což odpovídá 7,37 mg kodeinu.

Kodein Medreg 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 15 mg hemihydrátu kodein-fosfátu, což odpovídá 11,05 mg kodeinu.

Kodein Medreg 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 20 mg hemihydrátu kodein-fosfátu, což odpovídá 14,73 mg kodeinu.

Kodein Medreg 30 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 30 mg hemihydrátu kodein-fosfátu, což odpovídá 22,10 mg kodeinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Kodein Medreg 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 29,45 mg laktózy (jako monohydrát).

Kodein Medreg 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 44,18 mg laktózy (jako monohydrát).

Kodein Medreg 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 58,90 mg laktózy (jako monohydrát).

Kodein Medreg 30 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 88,35 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kodein Medreg 10 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, bikonvexní, kulaté tablety (o průměru 6 mm), na jedné straně vyraženo 'COD' nad '10'.

Kodein Medreg 15 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, bikonvexní, kulaté tablety (o průměru 7 mm), na jedné straně vyraženo 'COD' nad '15'.

Kodein Medreg 20 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, bikonvexní, kulaté tablety (o průměru 8 mm), na jedné straně vyraženo 'COD' nad '20'.

Kodein Medreg 30 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, bikonvexní, kulaté tablety (o průměru 9 mm), na jedné straně vyraženo 'COD' nad '30'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kodein je indikován k:

- léčbě akutní středně silné bolesti, kterou nelze zmírnit jinými léky proti bolesti, jako je (samotný) paracetamol nebo ibuprofen u dospělých a dětí starších 12 let
- symptomatické úlevě od průjmu po nedostatečné klinické odpovědi na léčbu loperamidem u dospělých
- symptomatické úlevě od neproduktivního kašle u dospělých a dětí starších 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Analgezie

Kodein se musí užívat co nejkratší dobu v nejnižší účinné dávce. Tuto dávku lze užívat až 4krát denně, ale s intervalem ne kratším než 6 hodin. Maximální denní dávka kodeinu nesmí překročit 240 mg.

Délka léčby musí být omezena na 3 dny, a pokud není bolest účinně zmírněna, je třeba pacientům/pečujícím osobám doporučit, aby se poradili s lékařem.

Analgetický účinek není potencován zvýšením dávky na vyšší úroveň, než je doporučeno níže.

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 30-60 mg každých 6 hodin až do maximální dávky 240 mg denně.

Pediatrická populace

Děti ve věku 12-18 let:

Doporučená dávka pro děti od 12 let je 30-60 mg každých 6 hodin až do maximální dávky 240 mg denně. Dávka musí být stanovena na základě tělesné hmotnosti (0,5-1 mg/kg).

Děti mladší 12 let:

Kodein se nemá používat k léčbě akutní středně silné bolesti u dětí mladších 12 let z důvodu rizika toxicity opioidů v důsledku proměnlivé a nepředvídatelné přeměny kodeinu na morfin (viz body 4.3 a 4.4).

Průjem

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 15-60 mg 3-4krát denně.

Pediatrická populace

Děti ve věku 12-18 let:

Pro indikaci průjmu nebyla bezpečnost a účinnost kodeinu u pediatrických pacientů ve věku 12 až 18 let stanovena. Nelze poskytnout žádné doporučení ohledně dávkování.

Děti mladší 12 let:

Kodein se nemá používat k léčbě průjmu u dětí mladších 12 let z důvodu rizika toxicity opioidů v důsledku proměnlivé a nepředvídatelné přeměny kodeinu na morfin (viz body 4.3 a 4.4).

Kašel

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 15-30 mg 3-4krát denně.

Pediatrická populace

Děti ve věku 12-18 let:

Doporučená dávka je 15-30 mg 3-4krát denně.

Kodein se nedoporučuje k symptomatické léčbě kašle u dětí ve věku od 12 do 18 let se sníženou respirační funkcí (viz bod 4.4).

Děti mladší 12 let:

Podávání kodeinu pro symptomatickou léčbu kašle je u dětí do 12 let kontraindikováno (viz bod 4.3).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Poškození funkce ledvin má za následek opožděnou eliminaci kodeinu a aktivního metabolitu morfinu, což může vést k toxicitě i při terapeutické dávce.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné známé údaje o použití kodeinu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů je nutná opatrnost při stanovení správné terapeutické dávky.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- snížená respirační funkce
- obstrukční plicní poruchy, např. emfyzém
- částečně kontrolované nebo nekontrolované astma
- porucha funkce jater
- akutní toxicita alkoholu
- kodein je také kontraindikován u stavů, kdy je třeba se vyvarovat inhibice peristaltiky, kdy existuje riziko paralytického ileu s rozvojem abdominální distenze nebo u stavů s akutním průjmem, jako je akutní ulcerózní kolitida nebo kolitida v souvislosti s antibiotiky (např. pseudomembranózní kolitida) nebo průjem způsobený otravou
- použití je třeba se vyhnout u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem nebo poraněním hlavy (také pro riziko respirační deprese a zvýšeného intrakraniálního tlaku, které mohou ovlivnit reakci zornice a další reakce důležité pro neurologické vyšetření)
- kodein se nesmí podávat pacientům v kómatu
- symptomatická léčba kašle u dětí mladších 12 let kvůli zvýšenému riziku rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků
- děti (0-18 let), které podstoupí tonzilektomii nebo adenotomii pro syndrom obstrukční spánkové apnoe kvůli zvýšenému riziku rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků (viz bod 4.4)
- kojení (viz bod 4.6)
- pacienti, kteří jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6
- současné užívání inhibitorů MAO. Existuje riziko stimulačního nebo tlumivého účinku na centrální nervový systém (viz bod 4.5). Kodein lze podávat 2 týdny po vysazení inhibitorů MAO.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kodein má být podáván s opatrností při následujících stavech:

- křeče (mohou být spuštěny nebo zesíleny)
- toxická psychóza
- šok
- hypotenze a šok
- kardiovaskulární poruchy: u pacientů s anamnézou supraventrikulární tachykardie je třeba vzít v úvahu vagolytický účinek kodeinu
- astma nebo anamnéza snížené respirační funkce
- zánětlivá střevní onemocnění: kodein snižuje peristaltiku, zvyšuje napětí a segmentaci ve střevech a může zvýšit tlak v tlustém střevě, a proto má být používán s opatrností v případě divertikulitidy, akutní kolitidy, průjmu způsobeného pseudomembranózní kolitidou nebo po operaci střev
- gastrointestinální chirurgie: po gastrointestinálních operacích provedených v nedávné době používejte opatrně; opioidy mohou změnit gastrointestinální motilitu
- akutní břišní poruchy
- užívání kodeinu může způsobit zácpu. Proto se doporučuje současné podávání laxativ, pokud se kodein-fosfát nepoužívá k léčbě průjmu.
- porucha funkce jater: při závažné poruše funkce jater se použití kodeinu vyhněte. Kodein může způsobit kóma.
- onemocnění žlučníku nebo žlučové kameny: opioidy mohou způsobit kontrakci žlučových cest. Nepodávejte při poruchách žlučových cest.
- porucha funkce ledvin
- operace močových cest: po operaci provedené v nedávné době jsou pacienti náchylnější k zadržování moči přímo způsobené spasmy uretrálního svěrače a zácpou způsobenou kodeinem
- hypertrofie prostaty
- striktury močové trubice
- feochromocytom: opioidy mohou stimulovat uvolňování katecholaminů indukci uvolňování endogenního histaminu
- adrenokortikální insuficience, např. Addisonova choroba
- Myasthenia gravis
- hypotyreóza a neléčený myxedém
- zneužívání návykových látek nebo závislost na návykových látkách (včetně alkoholismu)
- těhotenství (viz bod 4.6)
- starší pacienti: mohou metabolizovat a eliminovat opioidy pomaleji než mladší pacienti (viz bod 4.2)
- dlouhodobé podávání: výhody a nevýhody má pravidelně vyhodnocovat předepisující lékař.

Metabolismus CYP2D6

Kodein je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6 na jeho aktivní metabolit morfin. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu úplně chybí, nebude dosaženo odpovídajícího terapeutického účinku. Odhady ukazují, že až 7 % bělošské populace může mít tento deficit. Pokud je však pacient extenzivní nebo ultrarychlý metabolizátor, existuje zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků toxicity opioidů i při běžně předepisovaných dávkách. Tito pacienti rychle přeměňují kodein na morfin, 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 %

Riziko plynoucí ze souběžného užívání opioidů a sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky

Užívání kodeinu souběžně se sedativy (jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky) může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování opioidů a sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. Pokud se souběžnému podání kodeinu se sedativy nelze vyhnout, je nutné předepsat nejnižší účinné dávky na nejkratší možnou dobu.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat ohledně známek a příznaků respirační deprese a sedace. Důrazně se doporučuje informovat pacienty i jejich pečující osoby o těchto příznacích (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Pooperační použití u dětí

V publikované literatuře existují informace o tom, že podání kodeinu dětem po tonsilektomii a/nebo adenotomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedlo ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím účinkům včetně úmrtí (viz také 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 ultrarychlými nebo extenzivními metabolizátory kodeinu na morfin.

Děti se sníženou respirační funkcí

Kodein není doporučen pro použití u dětí se sníženou respirační funkcí, neuromuskulárními poruchami, závažnými srdečními nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, vícečetnými traumaty nebo rozsáhlými chirurgickými výkony. Tyto faktory mohou potencovat příznaky morfinové toxicity.

Laktóza

Přípravek Kodein Medreg obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)

Inhibitory MAO (a léčivé přípravky s inhibičním účinkem na MAO, jako je linezolid, moklobemid a selegilin), kvůli možnému riziku stimulačního nebo tlumivého účinku na centrální nervový systém. Vyhněte se současnému podávání inhibitorů MAO. Kodein lze užívat až za dva týdny po ukončení užívání inhibitorů MAO.

Kombinace, při nichž je třeba opatrnosti

Související s dýcháním

- alkohol – zvýšený sedativní a hypotenzní účinek, zvýšené riziko respirační deprese
- sedativní antihistaminika – zvýšený sedativní a hypotenzní účinek, zvýšené riziko respirační deprese
- hypnotika, anxiolytika a další narkotická analgetika – zvýšený sedativní účinek, zvýšené riziko respirační deprese.

Související s gastrointestinálním traktem

- anticholinergní látky (např. atropin) – riziko těžké zácpy, která může vést k paralytickému ileu a/nebo retenci moči
- metoklopramid a domperidon – antagonistický účinek na gastrointestinální aktivitu
- léčivé přípravky k léčbě průjmů (např. loperamid, kaolin) – zvýšené riziko těžké zácpy.

Související s CNS (centrální nervovou soustavou)

- anestetika – zvýšený sedativní a hypotenzní účinek
- tricyklická antidepresiva – zvýšený sedativní účinek
- antipsychotika – zvýšený sedativní a hypotenzní účinek

- sedativa, jako jsou benzodiazepiny a příbuzné přípravky: současné užívání opioidů a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné přípravky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního inhibičního účinku na CNS. Dávka a délka trvání souběžné léčby mají být omezeny (viz bod 4.4).
- antagonisté opioidních receptorů (například buprenorfin, naltrexon, naloxon) – mohou způsobit abstinenční příznaky
- chinidin – snížený analgetický účinek
- antihypertenziva – zvýšený hypotenzní účinek
- natrium-oxybát – současné podávání kodeinu a natrium-oxybátu může způsobit zvýšenou supresi centrálního nervového systému a/nebo respirační depresi a/nebo hypotenzi.

Farmakokinetické interakce

- ritonavir – může zvýšit plazmatickou hladinu opioidních analgetik, jako je kodein
- mexiletin – opožděné vstřebávání mexiletinu
- cimetidin – inhibuje metabolismus opioidních analgetik, což může způsobit zvýšenou plazmatickou koncentraci kodeinu.

Interference s laboratorními testy

- opioidy mohou interferovat s vyšetřením vyprazdňování žaludku v důsledku zpoždění ve vyprazdňování žaludku a mohou interferovat se zobrazením jater a žluči pomocí technecium ^{99m}Tc disofenin. Léčba opioidy může případně způsobit zúžení Oddiho svěrače a zvýšit tlak ve žlučových cestách.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Středně velké množství údajů o těhotných ženách neposkytuje důkazy o zvýšeném riziku významných malformací spojených s expozicí během těhotenství. Opioidy procházejí placentou. Dlouhodobé užívání opiátů může způsobit fyzickou závislost plodu a abstinenční příznaky u novorozence. Studie na zvířatech neprokázaly žádné přímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Kodein má být během těhotenství užíván pouze v nezbytně nutných případech.

Podání kodeinu těsně před porodem může způsobit respirační depresi u novorozence a opožděné vyprazdňování žaludku a riziko pneumonie u matky během porodu. Během pozdních fází porodu a během porodu předčasně narozeného novorozence je třeba se vyhnout podávání kodeinu.

Kojení

Kodein je kontraindikován u žen v období kojení (viz bod 4.3).

Při normálních terapeutických dávkách mohou být kodein a aktivní metabolit přítomny ve velmi nízkých dávkách v mateřském mléce. Je nepravděpodobné, že by měl nežádoucí účinek na kojence. Pokud je však pacientka rychlým metabolizátorem CYP2D6, mohou být v mateřském mléce přítomny vyšší hladiny aktivního metabolitu morfinu, což může ve vzácných případech vést k příznakům otravy opiáty u dítěte. To může být fatální.

Pokud se u matky nebo dítěte rozvinou příznaky otravy opioidy, je nutné vysadit všechny přípravky obsahující kodein a předepsat neopioidní léky proti bolesti. V závažných případech je třeba zvážit předepsání naloxonu, aby se zabránilo účinkům kodeinu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech u králíků byla pozorována kvalita spermií a účinek na samčí reprodukční orgány během dlouhodobého dávkování (viz bod 5.3). Neexistují žádné údaje o účinku kodeinu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kodein může negativně ovlivnit duševní a fyzické schopnosti potřebné k provádění potenciálně nebezpečných úkolů, jako je řízení nebo obsluha strojů. Mohou se objevit nežádoucí účinky, jako je

zmatenost, somnolence, závrať, halucinace, rozmazané nebo dvojité vidění nebo křeče. Účinek alkoholu je potencován kodeinem.

Pacienty je třeba upozornit, aby neřídili, neobsluhovali stroje a neúčastnili se činností, při kterých by mohli ublížit sobě nebo ostatním.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit během léčby kodeinem, jsou shrnuty v tabulce níže.

Všechny nežádoucí účinky jsou rozdělené do tříd orgánových systémů 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):

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	anafylaktická reakce
Není známo	symptomy, které mohou být důsledkem uvolňování histaminu, např. kožní vyrážka, urtikárie, pruritus, dyspnoe, hyperhidróza, erytém nebo nadměrné červenání, edém
Psychiatrické poruchy	
Není známo	změny nálady (dysforie, euforická nálada), deprese, halucinace, neklid, agitace, noční můry, zmatenost, dezorientace, tolerance kodeinu nebo závislost, snížené libido
Poruchy nervového systému	
Není známo	zmatenost, somnolence, malátnost, vertigo, závrať, záchvaty, bolest hlavy, zvýšený nitrolební tlak, hypotermie
Poruchy oka	
Není známo	mióza, rozmazané vidění nebo diplopie
Srdeční poruchy	
Není známo	bradykardie, palpitace, tachykardie
Cévní poruchy	
Není známo	synkopa, hypotenze, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Není známo	suprese dýchání (užívání vyšších dávek)
Gastrointestinální poruchy	
Vzácné	gastrointestinální hypermotilita, megakolon (s chronickou ulcerózní kolitidou)
Není známo	zácpa (také při dlouhodobém užívání), bolest břicha, pankreatitida, nauzea, zvracení, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	žlučnicková kolika
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	ztuhlost svalů
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	uretrální spasmus, antidiuretické účinky, retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Není známo	erektilní dysfunkce
Poruchy výživy a metabolismu	
Není známo	Snížená chuť k jídlu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	astenie, únava

Příznaky z vysazení

Náhlé přerušení může mít za následek abstinenční příznaky, jako je třes, nespavost, neklid, podrážděnost, úzkost, deprese, anorexie, nauzea, zvracení, průjem, pocení, slzení, těžká rýma, zívání, piloerekce, rozšíření zornic, slabost, horečka, svalové křeče, dehydratace, zrychlený srdeční tep, zrychlené dýchání a zvýšený krevní tlak. Buďte si vědomi, že tolerance se po vysazení kodeinu rychle snižuje, takže dříve tolerovaná dávka může být fatální.

Je známo, že pravidelné a dlouhodobé užívání kodeinu způsobuje závislost a toleranci. Po vysazení se může objevit neklid a podrážděnost. Dlouhodobé užívání jakýchkoli léků proti bolesti hlavy může bolest hlavy zhoršit.

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

Účinky předávkování jsou zesíleny současným užíváním alkoholu nebo psychotropních přípravků. Smrtelná dávka u dospělých se odhaduje na 0,5–1,0 g kodeinu (odpovídá 7–14 mg/kg tělesné hmotnosti).

Příznaky

Může dojít k supresi centrálního nervového systému, včetně respirační deprese, ale pravděpodobně nebude závažná, pokud není kodein užíván společně s jinými sedativními přípravky (včetně alkoholu) nebo pokud není předávkování velmi vysoké.

Triáda kóma, zúžené zornice a respirační deprese naznačují předávkování opioidy s rozšířením zornic, pokud se rozvine hypoxie.

Nauzea a zvracení jsou často dalšími často se vyskytujícími příznaky předávkování opioidy. Další příznaky předávkování jsou: hypotermie, zmatenost, křeče, těžká závrať, těžká somnolence, hypotenze a tachykardie (možné, ale nepravděpodobné), napětí nebo neklid, vzrušení, halucinace, bradykardie, oběhové selhání, pomalé nebo obtížné dýchání, těžká slabost, křeče, zejména u kojenců a dětí. Po předávkování opioidy byla hlášena rhabdomyolýza, progresivní se selháním ledvin.

Terapie

Léčba předávkování spočívá v obecných a podpůrných opatřeních, včetně uvolnění dýchacích cest a monitorování vitálních funkcí, dokud není dosaženo stabilizované situace. Zvažte podání aktivního uhlí: více než 350 mg do jedné hodiny po požití kodeinu u dospělého a více než 5 mg/kg tělesné hmotnosti po požití kodeinu u dítěte. Při akutním předávkování s respirační depresí nebo kómatem je indikován specifický opiátový antagonist a naloxon v doporučeném dávkovacím režimu. U těžce otráveného pacienta může být nutné opakované podání, protože naloxon je kompetitivní antagonist s krátkým poločasem. Pacienti mají být pečlivě sledováni během prvních čtyř hodin po požití kodeinu nebo po dobu osmi hodin, pokud byla podávána forma kodeinu s prodlouženým uvolňováním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opiové alkaloidy a deriváty

ATC kód: R05DA04

Mechanismus účinku

Kodein je centrálně působící slabé analgetikum. Kodein působí prostřednictvím μ -opioidních receptorů, avšak k těmto receptorům má nízkou afinitu a jeho analgetický účinek je umožněn přeměnou na morfin. Byla prokázána účinnost kodeinu v léčbě akutní nociceptivní bolesti, obzvláště v kombinaci s jinými analgetiky, jako je paracetamol. Také se používá k léčbě kašle a průjmů.

Je známo, že kašel je mnohem více než reflex a že centrum v mozku hraje hlavní roli při kontrole kašle, způsobuje potlačení kašle přímým centrálním působením v míše. Předpokládá se, že kodein má relativně specifický centrální inhibiční účinek na „centrum kašle“ v míše, aniž by způsoboval respirační depresi.

Kodein zvyšuje tlak análního svěrače. Kromě toho kodein snižuje průchodnost gastrointestinálním traktem. Doba kontaktu lumenální tekutiny s buňkami sliznice se zvyšuje, což má za následek zvýšení čisté střevní absorpce. Kodein nezvyšuje rychlost absorpce buňkami sliznice. Zvýšená střevní absorpce má za následek nižší objem stolice a frekvenci defekace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kodein a jeho soli se rychle vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Kodein vykazuje přibližně 30–40% biologickou dostupnost po perorálním podání a je metabolizován v játrech. Po perorálním podání je maximální plazmatické koncentrace dosaženo během 1–2 hodin s plazmatickým poločasem 2,5–3,5 hodiny a analgezie je udržovaná po dobu přibližně 4–6 hodin. Podobná absorpce perorálních a rektálních lékových forem kodeinu také naznačuje pasivní permeabilitu jako hlavní absorpční mechanismus. V literatuře nejsou k dispozici studie linearit dávky ani studie účinku potravy pro kodein-fosfát.

Distribuce

Kodein prochází placentou a přechází do mateřského mléka.

Ve farmakokinetické studii dobrovolníci, kteří neužívali žádnou souběžnou medikaci, užívali perorální dávku 30 mg kodein-fosfátu. Poločas kodeinu byl $1,47 \pm 0,32$ h, poločas kodein-6-glukuronidu $2,75 \pm 0,79$ h a morfin-3-glukuronidu $1,71 \pm 0,51$ h. Systémová clearance kodeinu byla 2280 ± 840 ml/min, renální clearance kodeinu byla $93,8 \pm 29,8$ ml/min a kodein-6-glukuronidu byla $122 \pm 39,2$ ml/min. Plazmatická AUC kodein-6-glukuronidu byla přibližně 10násobně vyšší než u kodeinu.

Vazba kodeinu a kodein-6-glukuronidu na proteiny *in vivo* byla $56,1 \pm 2,5$ % resp. $34,0 \pm 3,6$ %.

Biotransformace

Kodein je metabolizován CYP3A4 na norkodein, který je dále inaktivován glukuronidací. Přibližně 10 % absorbovaného kodeinu je demetylováno pomocí CYP2D6, čímž vzniká morfin. Morfin se mimo jiné přeměňuje na aktivní metabolity kodein-6-glukuronid $81,0 \pm 9,3$ %, norkodein $2,16 \pm 1,44$ %, morfin $0,56 \pm 0,39$ %, morfin-3-glukuronid $2,10 \pm 1,24$ %, morfin-6-8-glukuronid 0,63 % a normorfin $2,44 \pm 2,42$ %. Někteří lidé nejsou schopni O-dealkylovat kodein na morfin, a proto jim chybí izoenzym cytochromu CYP2D6.

Eliminace

Kodein je metabolizován v játrech a vylučován močí, přibližně 37 % jako glukuronid a 10 % jako nezměněný kodein. Plazmatický poločas je 3–4 hodiny. V případě onemocnění jater nebo po předávkování se může zvýšit až na 6 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů, polymorfismus CYP2D6

Přibližně 7 % bělošské populace má nefunkční enzym CYP2D6 v důsledku genetické variace. U těchto pacientů může být analgetický účinek kodeinu menší, protože se nevytváří morfin. Navíc 1–5 % bělošské populace má zvýšenou aktivitu enzymu CYP2D6. Tito pacienti mohou mít zvýšené plazmatické hladiny morfinu (viz body 4.4 a 4.6). Nežádoucí účinky morfinu se mohou objevit zejména u pacientů s renální insuficiencí, protože aktivní metabolit morfin-6-glukuronid se vylučuje

méně. Zvýšená aktivita enzymu CYP2D6 se může vyskytovat častěji u afrických a středomořských skupin populace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu a reprodukční vývojové toxicity.

U králíků chronická expozice kodeinu způsobila fragmentaci DNA spermatu a špatnou kvalitu spermií primárně prostřednictvím oxidačního stresu, spíše než aktivací apoptózy závislé na kaspáze 3 [0,3násobek maximální denní dávky u člověka]. Perorální podávání kodeinu vedlo k testikulární atrofii a změnám v testikulární histomorfologii, zvýšeným hladinám testikulárních enzymů a supresi cirkulujícího a intratestikulárního testosteronu [0,3násobek maximální denní dávky u člověka]. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Bramborový škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC//Al blistr
2 roky

HDPE lahvička
2 roky
Po prvním otevření: 9 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kodein Medreg 10 mg tablety
PVC//Al blistr: 30 tablet
HDPE lahvička uzavřená PP uzávěrem garantujícím neporušenost obalu: 250 tablet

Kodein Medreg 15 mg tablety
PVC//Al blistr: 10, 30 tablet

Kodein Medreg 20 mg tablety
PVC//Al blistr: 30 tablet
HDPE lahvička uzavřená PP uzávěrem garantujícím neporušenost obalu: 250 tablet

Kodein Medreg 30 mg tablety
PVC//Al blistr: 10, 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

36/363/20-C
36/364/20-C
36/365/20-C
36/366/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026