

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Korylan 325 mg/28,73 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 325 mg paracetamolu a 28,73 mg hemihydrátu kodein-fosfátu (odpovídá 21,17 mg kodeinu).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 0,858 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, z jedné strany opatřené půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Korylan je indikován u dospělých a dospívajících k tlumení akutní středně silné bolesti (pooperační nebo nádorové bolesti, bolesti vertebrogenního původu, bolesti zubů, hlavy, neuralgie, bolesti svalů nebo kloubů neznámé etiologie, bolestivé menstruace) a k symptomatické léčbě akutních bakteriálních a virových infekcí horních cest dýchacích provázených neproduktivním kašlem.

Vzhledem k obsahu kodeinu je přípravek indikován u pacientů starších 12 let k léčbě akutní středně silné bolesti, kterou nelze zmírnit jinými analgetiky, jako je paracetamol nebo ibuprofen (použitými samostatně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

U dospělých se podávají 1 – 2 tablety dle potřeby několikrát denně (v intervalech nejméně 4hodinových). Nejvyšší denní dávka je 10 tablet.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 12 až 18 let

Dospívající od 12 let užívají 1 – 2 tablety s časovým odstupem nejméně 6 hodin. Dávka závisí na tělesné hmotnosti (10 – 15 mg paracetamolu/kg a 0,5 – 1 mg kodeinu/kg), jednotlivou dávku 2 tablety mohou užívat pouze osoby s tělesnou hmotností 43 kg a více.

Nejvyšší denní dávka je 8 tablet.

Použití přípravku Korylan není doporučeno u dospívajících ve věku od 12 do 18 let s poruchou respiračních funkcí při symptomatické léčbě kašle a/nebo nachlazení (viz bod 4.4).

Děti mladší 12 let

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

Korylan je kontraindikován u dětí mladších 12 let k symptomatické léčbě kašle a/nebo nachlazení (viz bod 4.3).

Starší osoby

Dávkování je stejné jako u ostatních dospělých, je však třeba opatrnost, zejména při současném poškození jater nebo ledvin. Začíná se na nejnižší účinné dávce a titruje se se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Při poruchách funkce jater a ledvin je nutno snížit jednotlivou dávku na 1 tabletu nebo prodloužit interval na 6 – 8 hodin mezi jednotlivými dávkami (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Tablety se užívají celé, nerozkousané a musí se zapít dostatečným množstvím vody.

Užití po jídle může vést k opožděnému nástupu účinku.

Přípravky obsahující kodein se mají užívat v nejnižší účinné dávce co nejkratší dobu.

U všech pacientů je třeba omezit délku léčby na 3 dny. Pokud nedojde k dostatečné úlevě od bolesti, je třeba pacienty/ošetřující osoby poučit, aby se poradili s lékařem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky (nebo jiné opioidy) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Průjemy při intoxikacích a pseudomembranosní kolitidě.
- Abúzus omamných a psychotropních látek.
- Akutní jaterní selhání, těžké poruchy funkce jater.
- Respirační deprese nebo insuficience, akutní asthma bronchiale.
- Srdeční nedostatečnost v důsledku chronické plicní choroby.
- Poranění hlavy, zvýšený nitrolební tlak.
- Po operaci žlučových cest.
- Paralytický ileus.
- Užívání společně s inhibitory MAO nebo do 14 dní po jejich vysazení (viz bod 4.5).
- Kojení (viz bod 4.6).
- U všech pediatrických pacientů (0 – 18 let), kteří podstoupili tonsilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu syndromu obstrukční spánkové apnoe, kvůli zvýšenému riziku rozvoje závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí (viz bod 4.4).
- Symptomatická léčba kašle a/nebo nachlazení u dětí mladších 12 let z důvodu zvýšeného rizika vzniku závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí.
- U pacientů, o kterých je známo, že jsou ultra rychlí metabolizátoři CYP2D6.
- V případě blížícího se porodu nebo v případě rizika předčasného porodu.
- Přípravek není určen dětem do 12 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu léčby přípravkem Korylan platí zákaz požívání alkoholických nápojů, které mohou výrazně zvýšit vznik nežádoucích účinků.

Pacienta je třeba upozornit, aby při prvních náznacích reakce z přecitlivělosti lék vysadil a obrátil se okamžitě na lékaře.

Tato kombinace by neměla být používána:

- při akutním jaterním onemocnění.
- při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min).
- při alkoholismu (včetně nedávného ukončení konzumace alkoholu, viz níže).
- při závislosti na opiátech.
- při Addisonově nemoci.
- při hypertyreóze.
- u poruch vědomí.
- současně s jinými léky (induktory jaterních enzymů, hepatotoxické látky).

Snížení dávky nebo prodloužení intervalu mezi dávkami je nutné u:

- poruch jaterních funkcí (např. při chronickém onemocnění jater, dlouhodobé konzumaci alkoholu). U pacientů s Gilbertovým syndromem může za určitých okolností docházet ke sníženému metabolismu paracetamolu. V takovém případě je třeba snížit dávku.
- poruch funkce ledvin a u dialyzovaných pacientů (viz bod 4.2).

Zvýšená opatrnost při užívání je potřeba:

- u pacientů s hemolytickou anémií.
- při deficitu enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy.
- u hypovolemických stavů.
- při srdeční arytmii nebo zhoršené srdeční funkci.
- při myastenia gravis.
- u náhlé příhody břísni.
- při cholelitiáze.
- u pacientů s anamnézou chronické zácpy, jejichž stav se může opioidy zhoršit, a to zvláště u starších jedinců, kteří mohou být citliví na jejich vliv v oblasti centrální nervové soustavy nebo na jejich gastrointestinální účinky.
- u pacientů užívajících souběžně léky tlumící CNS.
- u pacientů s hypertrofií prostaty.
- u pacientů se střevní obstrukcí.
- u pacientů se strikturou močové trubice.
- s nízkými rezervami glutathionu.

Na základě post-marketingových zkušeností s užíváním paracetamolu je známo, že se může vyskytnout hepatotoxicita dokonce i při terapeutických dávkách, při maximální terapeutické dávce (4 g/den) nebo po krátké době léčby a u pacientů bez předchozí dysfunkce jater. Poškození jater může nastat při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol nebo jsou současně podávány induktory jaterních enzymů, nebo jiné hepatotoxické látky (viz bod 4.5).

Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu, nejvyšší riziko bylo zaznamenáno u chronických alkoholiků, kteří krátkodobě abstinují (12 h). Během léčby přípravkem Korylan se nesmí konzumovat alkohol.

Pacienty je třeba upozornit, aby současně neužívali jiné přípravky obsahující paracetamol a kodein a léky s obsahem opioidů.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se zvýšenou senzitivitou na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní antirevmatika (NSAID).

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis,

HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Při užívání paracetamolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pacienti musí být informováni o příznacích a symptomech a musí být pečlivě sledováni kvůli výskytu kožních reakcí. Pokud se objeví symptomy nebo příznaky SJS, TEN nebo AGEP (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), pacienti musí okamžitě ukončit léčbu a vyhledat lékařskou pomoc.

Časté užívání analgetik pro úlevu od bolesti hlavy nebo migrény, zejména ve vysokých dávkách, může způsobit bolesti hlavy, které nesmí být léčeny zvýšenými dávkami léku. V takových případech by analgetikum nemělo být bez konzultace s lékařem dále užíváno.

Během léčby perorálními antikoagulancii a při současném dlouhodobém podávání vyšších dávek paracetamolu, především v kombinaci s dextropropoxyfenem nebo kodeinem, je nutná kontrola protrombinového času (viz bod 4.5).

CYP2D6 metabolismus

Kodein je jaterním enzymem CYP2D6 metabolizován na morfin, jeho aktivní metabolit. Jestliže má pacient nedostatek tohoto enzymu nebo jej vůbec nemá, nedosáhne se požadovaného analgetického účinku. Odhady ukazují, že nedostatek CYP2D6 může mít až 7 % populace bílé rasy.

Pokud je však pacient extenzivní nebo ultrarychlý metabolizátor CYP2D6, existuje u něj zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků z důvodu toxicity opioidů, a to i při běžně předepisovaných dávkách. U těchto pacientů dochází k rychlé přeměně kodeinu na morfin, což vede k vyšším než očekávaným hladinám morfinu v séru.

Mezi obvyklé příznaky toxicity opioidů patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, malé zorničky, nauzea, zvracení, zácpa a nechutenství. V závažných případech může zahrnovat příznaky oběhové a respirační deprese, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně i fatální.

Odhady prevalence ultrarychlého metabolismu v různých populacích jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence %
Africká/Etiopská	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Asijská	1,2 % až 2 %
Bílá	3,6 % až 6,5 %
Řecká	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoevropská	1 % až 2 %

Riziko plynoucí ze současného užívání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Korylan a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky 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 přípravek Korylan současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (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. Současné užívání opioidů s alkoholem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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 a také k 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.

Děti s poruchou respiračních funkcí

Použití kodeinu se nedoporučuje u dětí, které mohou mít poruchu respirační funkce, včetně neuromuskulárních onemocnění, závažných onemocnění srdce či respiračních onemocnění, infekcí horních cest dýchacích či plic, mnohočetných poranění nebo rozsáhlých chirurgických zákroků. Tyto faktory mohou zhoršit příznaky morfinové toxicity.

Kodein má primární potenciál pro vznik závislosti. Dlouhodobé užívání vysokých dávek této látky způsobuje toleranci, psychickou a fyzickou závislost a abstinenci příznaky v případě náhlého vysazení léku. Existuje zkřížená tolerance s jinými opioidy. U pacientů s již existující závislostí na opiátech (včetně pacientů v remisi) lze očekávat rychlý relaps. Po dlouhodobé léčbě je třeba podávání přípravku ukončovat postupně.

Byly hlášeny případy zneužívání přípravku obsahující kodein, včetně případů u dětí a dospívajících. Zvláštní opatrnost je zapotřebí zejména u dětí, dospívajících, mladých dospělých a u pacientů s anamnézou užívání návykových látek a/nebo alkoholu.

Kodein se nedoporučuje podávat dětem ve věku 12 až 18 let s rizikovými faktory, které mohou zvýšit jejich citlivost na účinky kodeinu, týkající se deprese respiračních funkcí. Rizikové faktory zahrnují stavy spojené s hypoventilací, jako je obstrukční spánková apnoe, obezita a plicní onemocnění.

U paracetamolu se může vyskytnout hepatotoxicita i po terapeutických dávkách po krátkém trvání léčby a u pacientů bez preexistující dysfunkce jater.

Pacienti s cholecystektomií měli by být léčeni s opatrností. Kontrakce Oddiho svěrače může způsobit příznaky podobné příznakům infarktu myokardu nebo zesílit příznaky u pacientů s pankreatitidou. Používejte opatrně u pacientů s konvulzivními poruchami.

Monitorování po delším užívání by mělo zahrnovat krevní obraz, funkci jater a funkci ledvin.

Přípravek Korylan musí být podáván s opatrností u některých pacientů, jako jsou pacienti s poruchou srdce, jater nebo ledvin, a v případech benigní hyperplasie prostaty, uretrální stenózy, adrenální insuficience (Addisonova choroba), hypotyreózy, roztroušené sklerózy, ulcerace chronické kolitidy, žlučníkových záchvatů a onemocnění, při kterých je snížena respirační kapacita, jako je emfyzém, kyfoskolióza a těžká obezita.

Starší pacienti

Starší osoby mohou být citlivější k účinkům tohoto léčivého přípravku, zejména při respirační depresi. Jsou také náchylnější ke vzniku hypertrofie, obstrukce prostaty a věkem podmíněné poruchy funkce ledvin a je u nich vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků způsobených retencí moči vyvolanou opioidy.

Sodík

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

Paracetamol

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo léky, které indukují jaterní enzymy, např. určitá hypnotika a antiepileptika (mimo jiné glutethimid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, topiramát), barbituráty, inhibitory MAO, tricyklická antidepresiva, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a rifampicin se může zvýšit toxicita paracetamolu a může způsobit jaterní poruchy. Totéž platí pro zneužívání alkoholu. Indukce metabolismu má za následek zvýšenou produkci hepatotoxického oxidativního metabolitu paracetamolu. Hepatotoxické účinky se projeví, pokud tento metabolit překročí normální vazebnou kapacitu glutathionu.

Současné podávání flukloxacilinu s paracetamolem může vést k metabolické acidóze, zejména u pacientů s přítomností rizikových faktorů deplece glutathionu, jako jsou sepsa, malnutrice nebo chronický alkoholismus.

Působení cholestyraminu může vést ke zpomalení absorpce paracetamolu, zatímco metoklopramid a domperidon mohou absorpci paracetamolu urychlovat.

Chelatační pryskyřice (např. cholestyramin) může snižovat střevní absorpci paracetamolu a potenciálně snižovat jeho účinnost, pokud je užíván současně. Obecně je třeba mezi užitím pryskyřice a užitím paracetamolu dodržet interval delší než 2 hodiny, je-li to možné.

Při kombinaci s chloramfenikolem může dojít k zřetelnému zpomalení vylučování chloramfenikolu spojenému se zvýšením toxicity.

Paracetamol může zvyšovat riziko krvácení u pacientů užívajících warfarin nebo ostatní antagonisty vitamínu K. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K mají být monitorováni kvůli odpovídající koagulaci a krvácivým komplikacím.

Při současném užívání paracetamolu a zidovudinu byl pozorován zvýšený sklon k rozvoji neutropenie a hepatotoxicity. Tento lék by proto měl být současně se zidovudinem užíván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika léčby.

Při současném podávání paracetamolu a lamotriginu bylo zjištěno snížení účinnosti lamotriginu při zvýšení jeho jaterní clearance.

Současné dlouhodobé podávání paracetamolu a NSA (především acetylsalicylové kyseliny) ve vyšších dávkách zvyšuje riziko analgetické nefropatie a dalších renálních nežádoucích účinků.

Při současném užívání léků nebo prostředků, které vedou k zpomalenému vyprazdňování žaludku, např. propanthelina, může dojít k zpomalení resorpce a opožděnému nástupu účinku paracetamolu. Perorální antikoncepce může zvyšovat clearance paracetamolu.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Kodein

Přípravek Korylan je kontraindikován u pacientů současně léčených (nebo ještě během 2 týdnů po ukončení léčby) inhibitory monoaminooxidázy kvůli riziku hypertenzní krize (viz bod 4.3).

Při současném užívání kodeinu s léky proti průjmům je zvýšené riziko úporné obstitace.

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

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Alkohol a opioidy

Současné užívání alkoholu a opioidů zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Současné užívání s alkoholem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vzhledem k mechanismu účinku, současné podávání kodeinu a anticholinergik může způsobit paralytický ileus. Rovněž současné podávání s antimuskarinovými léky nebo atropinem může způsobit retenci moči, zácpu a ileus. Hypotenzní účinek antihypertenziv, včetně diuretik, může být kodeinem potencován.

Podávání chinidinu ruší analgezií navozenou kodeinem. Při současném podání chinidinu a kodeinu byly respirační, psychomotorické účinky a účinky kodeinu na zornice u extenzivních metabolizátorů významně sníženy.

Tricyklické antidepresiva

Respirační deprese vyvolaná kodeinem může být potencována tricyklickými antidepresivy (imipraminem, amitriptylinem).

Agonisté-antagonisté morfinu

Současné užívání kodeinu s částečnými agonisty (např. buprenorfin) nebo antagonisty (např. naltrexon) může způsobit urychlení nebo zpoždění účinků kodeinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nebyla prokázána bezpečnost užívání kombinace paracetamolu a kodeinu v těhotenství. V této souvislosti nejsou k dispozici žádné údaje z pokusů na zvířatech.

Paracetamol a kodein procházejí placentární bariérou.

Paracetamol

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na feto/neonatální toxicitu.

Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly in utero vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnížší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnížší možnou frekvencí.

Kodein

Při použití u lidí bylo zjištěno spojení mezi malformacemi respiračního traktu a užíváním kodeinu v prvních třech měsících těhotenství.

Kodein může vyvolat respirační depresi a abstinenci syndrom u novorozenců narozeným ženám, které během třetího trimestru těhotenství užívaly kodein. V rámci preventivního opatření je třeba se vyvarovat použití přípravku Korylan během prvního a třetího trimestru těhotenství a během porodu.

Přípravek Korylan by se měl používat v těhotenství pouze pod dohledem lékaře a pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

Při podávání přípravku během těhotenství je třeba brát v úvahu morfinomimetické vlastnosti kodeinu.

Kojení

Přípravek Korylan 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 je nepravděpodobné, že by nepříznivě ovlivnily kojení. Pokud však má pacientka ultrarychlý CYP2D6 metabolismus, mohou být v mateřském mléce přítomny vyšší hladiny aktivního metabolitu – morfinu, což může u kojení ve velmi vzácných případech vést k příznakům toxicity opioidů, která může být smrtelná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Korylan může způsobovat ospalost, poruchy vizuomotorické koordinace a ostrosti vidění, narušovat duševní a/nebo fyzické schopnosti nutné při provádění potenciálně nebezpečných úkolů, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů. Platí to zvýšenou měrou při současném užívání léků s centrálními účinky.

Pacientům by mělo být doporučeno, aby neřídili vozidlo nebo neobsluhovali stroje, pokud pociťují únavu, dokud se neprokáže, že schopnost vykonávat tyto činnosti nebyla narušena.

4.8 Nežádoucí účinky

Podávání přípravků obsahujících kombinaci paracetamolu s kodeinem může způsobit následující nežádoucí účinky (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 ($\geq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Typ nežádoucího účinku
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	alergická trombocytopenie, leukocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie (ojedinělé případy)
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	reakce z přecitlivělosti jako Quinckeho edém, dušnost, návaly potu, nevolnost, pokles krevního tlaku až šok
	není známo	přecitlivělost, jako je anafylaktický šok, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Poruchy nervového systému	časté	únava, závrať, mírné bolesti hlavy
	méně časté	poruchy spánku
	velmi vzácné	útlum dechových funkcí (při vyšších dávkách nebo u pacientů se zvýšeným nitrolebním tlakem nebo poraněním hlavy), euforie/dysforie (při vysokých dávkách), zhoršení vizuálně motorické koordinace (u vyšších dávek)
Poruchy oka	vzácné	poruchy vidění/mióza (při vysokých dávkách)
Poruchy ucha a labyrintu	vzácné	tinnitus
Cévní poruchy	časté	pokles krevního tlaku, synkopy (při užití vysokých dávek)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	dušnost
	velmi vzácné	bronchospasmus (analgetické astma), edém plic (při vysokých dávkách, zejména u osob s porušenými plicními funkcemi)
Gastrointestinální poruchy	časté	nevolnost, zvracení (zejména zpočátku), zácpa
	vzácné	sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté	pruritus, erytém, urtikárie
	vzácné	alergické exantémy
	velmi vzácné	byly zaznamenány velmi vzácné případy závažných kožních reakcí, jako je toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní postulóza (AGEP), fixní lékový exantém
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	retence moči

Přípravek není určen k dlouhodobému podávání (nad 3 dny). Při déletrvajícím užívání hrozí vznik závislosti.

Jedinci s ultrarychlým metabolismem vykazují zvýšené plazmatické koncentrace morfinu, a tím i zvýšené riziko nežádoucích reakcí souvisejících s morfinem, a to již u nízkých dávek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

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 a léčba předávkování přípravkem Korylan (kombinací paracetamolu a kodeinu) odpovídají příznakům a možnostem léčby intoxikace jednotlivými složkami přípravku.

Paracetamol

Starší osoby, malé děti, pacienti s jaterními poruchami, chronickou konzumací alkoholu nebo chronickou podvýživou i pacienti souběžně léčení enzymovými induktory jsou ohroženi zvýšeným rizikem intoxikace, včetně fatálních následků.

Příznaky

Projevy intoxikace po užití nadměrně vysokých dávek paracetamolu se objevují s latencí 24 – 48 hodin. Předávkování paracetamolem může vyvolat jaterní cytolyzu, která může vést k hepatocelulární nedostatečnosti, krvácení do gastrointestinálního traktu, metabolické acidóze, encefalopatii, diseminovaná

intravaskulární koagulace, kómatu a úmrtí. Nezávisle na těchto poruchách může také dojít k pankreatitidě, akutnímu selhání ledvin a pancytopenii.

V 1. fázi (1. den) se mohou jako příznaky intoxikace paracetamolem objevit nevolnost, zvracení, ztráta chuti k jídlu, bledost, bolesti břicha, pocení, somnolence a celkový pocit nemoci.

Ve 2. fázi (2. den) dochází k zlepšení subjektivního stavu, objevují se však zvětšení jater, vzestup aminotransferáz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu, prodloužení tromboplastinového času (snížené hodnoty Quickova testu), snížené vylučování moče.

Ve 3. fázi (od 3. dne) se objevují vysoké hodnoty aminotransferáz, ikterus, poruchy koagulace, hypoglykemie, přechod do jaterního kómatu.

Léčba

- I při nedostatku významných časných příznaků by měli být pacienti ihned odesláni do nemocnice, kde jim bude poskytnuta okamžitá lékařská péče.
- Během prvních čtyř hodin se doporučuje provést celkově zaměřená opatření, např. podání aktivního uhlí, odsátí a výplach žaludku.
- Nitrožilní podání donátorů SH-skupin, např. merkaptaminu nebo N-acetylcysteinu, pokud možno v prvních 8 hodinách po intoxikaci, může vázat cytotoxické metabolity.
- Je vhodné provádět opakovaná stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu a opakované vyšetření jaterních testů. Plazmatické koncentrace paracetamolu by se měla měřit 4 hodiny po požití nebo později (dřívější koncentrace jsou nespolehlivé).
- Dialýza může vést ke snížení plazmatické koncentrace paracetamolu.

Další možnosti léčby intoxikace paracetamolem se řídí rozsahem, stádiem a klinickými příznaky v souladu s běžnými opatřeními intenzivní péče.

Kodein

Příznaky

Typickým příznakem předávkování kodeinu je extrémní deprese dechových funkcí. Příznaky jsou do značné míry shodné s příznaky otravy morfinem, charakterizované extrémní somnolencí až kómatem, a většinou jsou spojené s miózou, často s nevolností, zvracením, bolestmi hlavy, ztrátou chuti k jídlu, retencí moče 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.

Těžká intoxikace může vést k apnoe, oběhovému kolapsu, srdeční zástavě a smrti.

Léčba

Léčba by měla být v zásadě symptomatická: obnova přiměřené respirační výměny zajištěním průchodnosti dýchacích cest a použitím mechanické ventilace.

Při dávkách vyšších než 2 mg kodeinu/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 min). 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 a léčba šoku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky, kodein a paracetamol. ATC kód: N02AJ06.

Paracetamol je látka s analgetickým a antipyretickým účinkem. Mechanismus účinku není jednoznačně objasněn. Bylo prokázáno, že paracetamol vede k zřetelně vyššímu útlumu centrální než periferní syntézy prostaglandinů. Dalším účinkem paracetamolu je útlum účinku endogenních pyrogenů na hypotalamické centrum termoregulace, což koreluje s jeho antipyretickým účinkem.

Kodein je centrálně působící slabé analgetikum. Kodein působí prostřednictvím μ opioidních receptorů, avšak má k nim nízkou afinitu a jeho analgetický účinek je zprostředkován přeměnou na morfin. Bylo prokázáno, že kodein, obzvláště v kombinaci s jinými analgetiky, jako je paracetamol, je účinný v léčbě akutní nociceptivní bolesti. Kodein je opioid s menšími sedativními účinky než morfin, působí rovněž antitusicky a slabě obstipálně.

Kombinací obou analgetik s různým mechanismem účinku se zvyšuje celková analgetická účinnost.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

U lidí dochází po perorálním podání paracetamolu k jeho rychlé (maximální koncentrace v séru jsou dosaženy za 0,5 – 1,5 hodiny) a úplné absorpci. Absolutní biologická dostupnost je mezi 65 a 89 %. To ukazuje na 20 – 40 procentní efekt první pasáže. Užívání nalačno je spojeno se zvýšeným vstřebáváním, nemá však žádný vliv na biologickou dostupnost. Při současném příjmu potravy dochází ke sníženému vstřebávání paracetamolu a významnému poklesu plazmatických hladin. Vazba na bílkoviny plasmy je nízká, může se však zvýšit při předávkování, zcela výjimečně však až na více než 50 %. Enzymatický metabolismus probíhá převážně v játrech, především přímou konjugací s kyselinou glukuronovou a sírovou (55 %, resp. 35 %). Vzniká malé množství p-aminofenolu a N- hydroxyderivátu, které přecházejí na chinon-iminy netoxické pro tkáň. Tyto se v závislosti na dávce váží na glutathion.

Metabolity se vylučují ledvinami. Méně než 5 % dávky se vyloučí v nezměněné formě. Celková clearance je přibližně 350 ml/min. Poločas eliminace z plasmy činí 1,5 – 2,5 hodiny. K úplnému vyloučení dojde během 24 hodin. Maximum účinku a průměrné trvání účinku (4 – 6 hodin) zhruba korelují s plazmatickou koncentrací. Paracetamol prochází placentou a přechází do mateřského mléka. Při podání dávky 650 mg byla v mléku naměřena průměrná koncentrace 11 μ g/ml. U jednotlivců starších 65 let bylo zaznamenáno významné snížení plazmatické clearance kreatininu.

Kodein

Perorálně podaný kodein se rychle absorbuje. 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 %. Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy po přibližně 1 hodině. 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. Metabolismus probíhá v játrech (značná inter-individuální variabilita).

Kodein je metabolizován převážně glukuronidací na kodein-6-glukuronid. Vedlejší cesty metabolisme zahrnují O-demetylací, která vede k morfinu, N-demetylací, která vede k norkodeinu a O-demetylací s N-demetylací, což vede k normorfinu. Morfin a norkodein jsou dále přeměňovány na glukurokonjugáty. Poločas eliminace je 3 – 5 hodin, při renální insuficienci se prodlužuje na 9 – 18 hodin, a je pomalejší také u starších osob. Nezměněný kodein (přibližně 10 % kodeinu) a jeho metabolity jsou vylučovány převážně

močí během 48 h ($84,4 \pm 15,9$ %). O-demethylace kodeinu na morfin je katalyzována isoenzymy 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6), který vykazuje genetický polymorfismus, což může ovlivnit účinnost a toxicitu kodeinu. Genetický polymorfismus CYP2D6 vede k fenotypům s ultrarychlým, rychlým a pomalým metabolismem.

Zvláštní skupiny pacientů

Osoby s pomalým nebo ultrarychlým metabolismem souvisejícím s CYP2D6. Vlivem genetické variability není asi u 7 % bělošské populace enzym CYP2D6 funkční, hovoří se u nich o pomalém metabolismu. U těchto jedinců může být vzhledem k tomu, že k tvorbě morfinu nedochází, účinek nižší. Asi 5,5 % bělošské populace patří k osobám s ultrarychlým metabolismem. Jedinci s ultrarychlým metabolismem mají jeden až několik duplikátů genů kódujících CYP2D6 a aktivita jejich CYP2D6 je tedy výrazně vyšší. Budou proto vykazovat zvýšené plazmatické koncentrace morfinu, a tím i zvýšené riziko nežádoucích reakcí souvisejících s morfinem (viz body 4.4 a 4.6). Ještě důležitější je zvážit tuto skutečnost u pacienta se sníženou ledvinovou funkcí, která může vést ke zvýšeným koncentracím aktivního metabolitu morfin-6-glukuronidu. Genetická variace CYP2D6 se může stanovit určením genotypu.

Paracetamol a kodein mají srovnatelné rychlosti vstřebávání i časy dosažení maximální plazmatické koncentrace, přibližně stejné trvání účinku a odlišné, vzájemně se doplňující mechanismy účinku.

Kroky jejich biologické transformace se navzájem nenarušují a nedochází k žádnému vzájemnému omezení při vylučování ledvinami. Na různých zvířecích modelech byl prokázán aditivní analgetický účinek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie s paracetamolem, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici. Paracetamol a kodein jsou hojně užívané složky léčivých přípravků a jejich bezpečnostní profil je dobře znám. Výsledky předklinických sledování nepřinášejí z terapeutického hlediska žádné nové poznatky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Povidon 30
Sodná sůl kroskarmelosy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kyselina stearová
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý průhledný PVC/Al blistr, krabička.
Obsah balení: 10 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/115/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 3. 1984

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 10. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2025