

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT 30 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 22,44 mg kodeina v obliki 30 mg kodeinijevega fosfata seskvihidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 29,13 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, okrogla, ploščata tableta z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Suh, dražeč in neproduktiven kašelj pri boleznih dihalnih poti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odrasli vzamejo za lajšanje kašlja peroralno od 15 do 30 mg zdravila tri- do štirikrat na dan.

Največji enkratni odmerek je 90 mg, največji dnevni odmerek pa 200 mg.

Pediatrična populacija

Otroci, stari manj kot 12 let:

Kodein je kontraindiciran za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

Mladostniki, stari od 12 do 18 let:

Mladostniki, stari od 12 do 18 let, vzamejo za lajšanje kašlja peroralno od 15 do 30 mg zdravila tri- do štirikrat na dan.

Kodein ni priporočljiv za uporabo pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, pri katerih je ogrožena respiratorna funkcija (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min/1,73 m² [0,5–0,99 ml/s/1,73 m²]) je odmerek zdravila priporočeno zmanjšati za 25 % običajnega odmerka, ki pa se ga s tabletami zdravila KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT ne da ustrezno zmanjšati. Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min/1,73 m² [0,25–0,49 ml/s/1,73 m²]) je odmerek zdravila priporočeno zmanjšati za 50 % običajnega odmerka.

Opozorilo za bolnike z okvaro jeter

Kodein naj se ne bi dajal bolnikom z jetrno encefalopatijo, ker pogosto nastalo zaprtje (neželeni učinek zdravila) poslabša encefalopatijo.

Način uporabe

za peroralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na kodein, druge fenantrenske opioide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutni napad bronhialne astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB),
- respiratorna depresija,
- prvo trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6),
- otroci, mlajši od 12 let, zaradi povečanega tveganja za razvoj resnih in smrtno nevarnih neželenih učinkov,
- bolniki, za katere je znano, da imajo zelo hitro presnovo z encimom CYP2D6.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med dolgotrajno uporabo kodeina se lahko pojavita fizična in psihična odvisnost. Možnost njenega pojava pa je bistveno manjša kot med uporabo morfina.

Kodein morajo še posebej previdno uporabljati epileptiki, astmatiki, bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, srčno okvaro, poškodbo glave ali zvišanim intrakranialnim tlakom, bolniki, ki sočasno uporabljajo zaviralce osrednjega živčnega sistema, tisti, ki imajo akutno abdominalno bolezen, oslabei, bolniki s hudo okvaro ledvic ali jeter, Addisonovo boleznijo, hipotirozo, hipertrofijo prostate ali strikturo sečevoda, bolniki, ki imajo v anamnezi podatek o zlorabi zdravil, in tisti, ki so blago preobčutljivi za druge opioidne derivate.

Razpoložljive raziskave kažejo, da v določeni starosti specifične razlike značilno vplivajo na farmakokinetiko kodeina, zato je potrebna previdnost pri uporabi kodeina pri mladostnikih, starejših od 12 let, in pri starejših nad 65 let.

CYP2D6 metabolizem

Jetni encim CYP2D6 presnavlja kodein v aktivni presnovek morfin. Če ima bolnik pomanjkanje ali odsotnost tega encima, se terapevtski učinek zdravila ne doseže. Ocenjujejo, da ima do 7 % kavkazijske populacije pomanjkanje omenjenega encima.

V primeru, če ima bolnik obsežno ali zelo hitro presnovo, pa obstaja povečano tveganje za razvoj neželenih učinkov, povezanih z opioidno zastrupitvijo, že ob običajno predpisanih odmerkih. Ti bolniki hitro presnavljajo kodein v morfin, zaradi česar so serumske koncentracije morfina višje kot pričakovano.

Glavni simptomi zastrupitve z opiodi vključujejo zmedenost, somnolenco, plitko dihanje, miozo, slabost, bruhanje, zaprtje in pomanjkanje apetita. V hudih primerih se lahko pojavita respiratorna in cirkulatorna depresija, ki sta lahko življenje ogrožajoči in zelo redko smrtni.

Ocene prevalenc zelo hitrih presnavljalcev v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca
afriška/etiopska	29 %
afriško-ameriška	3,4 % do 6,5 %
azijska	1,2 % do 2 %
kavkazijska	3,6 % do 6,5 %
grška	6,0 %
madžarska	1,9 %
severnoevropska	1 % do 2 %

Mladostniki z ogroženo respiratorno funkcijo

Kodein ni priporočljiv za uporabo pri mladostnikih, pri katerih je lahko ogrožena respiratorna funkcija, vključno z nevro-muskulturnimi obolenji, hudimi kardiološkimi ali respiratornimi stanji, infekcijami zgornjega respiratornega trakta ali pljuč, večkratnimi poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Vsi ti dejavniki lahko poslabšajo simptome morfinske toksičnosti.

Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasna uporaba zdravila KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil omejeno le na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje zdravila KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT in sedativnih zdravil, je potrebno uporabiti najnižji še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je potrebno pozorno spremljati glede pojava znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo osrednji živčni sistem (drugi opiodni analgetiki, fenotiazini, barbiturati, benzodiazepini, triciklični antidepresivi), zaviralcev monoamino oksidaze, mišičnih relaksantov ali alkohola lahko dodatno vpliva na znižanje krvnega tlaka in poslabšanje dihanja.

Sočasna uporaba cimetidina poveča nevarnost za nastanek neželenih učinkov (zmedenost, dezorientacija, respiratorna insuficienca, krči).

Rifampicin, fenitoin in digitoksin okrepijo učinke kodeina.

Nalokson ali naltrekson (kompetitivna antagonist opioidnih receptorjev) zmanjšujeta učinke kodeina in se uporabljata kot antidota pri hudih zastrupitvah. Pri zasvojenih lahko dajanje naloksone ali naltreksona sproži abstinenco krizo.

Zaviralni učinek sočasne uporabe kodeina in etanola na osrednji živčni sistem se sešteva ali je sinergijski.

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT je v prvem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je dovoljena le v posameznih nujnih primerih, kadar drugi ukrepi za lajšanje suhega, dražečega in neproduktivnega kašlja niso učinkoviti in pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod ali dojenčka.

Pri nekaterih ženskah, ki niso bile zasvojene in so med nosečnostjo jemale zdravila, ki so vsebovala kodein, se je pojavila neonatalna odvisnost.

Dojenje

Zdravilo KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT je kontraindicirano za uporabo med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Pri normalnih terapevtskih odmerkih sta kodein in njegov aktivni presnovek lahko prisotna v materinem mleku v zelo nizkih odmerkih, zaradi česar je malo verjetno, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenem otroku.

Če pa ima bolnica zelo hitro presnovo z encimom CYP2D6, se lahko pojavijo povišane koncentracije aktivnega presnovka morfina v materinem mleku, kar v zelo redkih primerih lahko povzroči simptome opioidne zastrupitve pri dojenčku, ki je lahko smrtna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo KODEINIJEV FOSFAT ALKALOID-INT ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo lahko bistveno zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, zlasti ob sočasnem uživanju alkohola ali jemanju zdravil z zaviralnim učinkom na osrednji živčni sistem, zato se zdravila štiri ure pred vožnjo ali med njo ne sme uporabiti.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s kodeinom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Neželeni učinki so lahko zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Psihiatrične motnje

pogosti: zaspanost

občasni: nespečnost, zmedenost

redki: evforija, agitiranost

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol

občasni: omotica, vrtoglavica

redki: tremor

zelo redki: krči

Očesne bolezni

občasni: zoženje zenic

Srčne bolezni

občasni: tahikardija ali bradikardija

Žilne bolezni

občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: bronhospazem, respiratorna depresija in nekardiogeni pljučni edem (pri visokih odmerkih)

Bolezni prebavil

zelo pogosti: slabost, bruhanje

pogosti: zaprtje

zelo redki: ileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: žolčne kolike

zelo redki: spazem Oddijevega sfinktra

neznano: vnetje trebušne slinavke

Bolezni kože in podkožja

občasni: makulopapulozni izpuščaj, srbenje, koprivnica

redki: anafilaktoidne reakcije

Bolezni sečil

občasni: retenca urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: zasvojenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Pri zaužitju večjega odmerka ali preodmerjanju lahko pride do agitiranosti, zmedenosti, bruhanja, glavobola, zastajanja seča in/ali blata, zoženja zenic, upočasnjene srčnega utripa, v hujših primerih do motene zavesti, krčev, znižanja krvnega tlaka, dihalne insuficience, znižanja telesne temperature, šoka, nekardiogenega pljučnega edema, zastoja dihanja in delovanja srca.

Zdravljenje

Potrebna je vzpostavitev in/ali vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij. Bolniku je treba izprati želodec, dati aktivno oglje in kateterizirati mehur.

Nalokson zmanjšuje učinke kodeina in se uporablja kot specifični antidot pri zastrupitvah s kodeinom.

Priporočeni odmerek naloksona za odrasle je od 0,4 do 2 mg, ki se ga injicira intravensko. Če ni željenega terapevtskega odziva, se injiciranje enakega odmerka ponavlja v dve- do triminutnih časovnih intervalih, do največjega celokupnega odmerka 10 mg.

Priporočeni začetni odmerek naloksona za otroke je 0,01 mg/kg telesne mase, ki se ga injicira intravensko. Če po prvem odmerku ni željenega terapevtskega odziva, se po dve- do triminutnem časovnem presledku injicira večji odmerek (0,1 mg/kg telesne mase). Injiciranje večjega odmerka se lahko ponavlja v dve- do tri minutnih časovnih intervalih.

Kadar naloksona ni možno uporabiti intravensko, se ga lahko uporabi tudi intramuskularno, subkutano ali endotrahealno. Uporaba naloksona lahko pri zasvojenih sproži odtegnitveni sindrom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni dihal; zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada; antitusiki, kombinacije brez ekspektoransov; opijevi alkaloidi in njihovi derivati, oznaka ATC: R05DA04

Kodein je močan antitusik. Sam ali v kombinaciji z drugimi antitusiki je učinkovit pri zdravljenju simptomatskega neproduktivnega kašlja zaradi različnih vzrokov, tudi kronične bolezni dihal. Antitusično deluje tako, da zavira center za kašelj v meduli oblongati. Kodein zmanjšuje pogostnost kašljanja, ki je odvisna od odmerka, ne vpliva pa na vitalno pljučno kapaciteto ter količino in videz izpljunka.

Kodein deluje tudi blago analgetično in bronhospazmolitično. V nasprotju z morfinom ne paralizira cilij epitelijskega in tako ne poslabša izkašljevanja. Dokazano je, da lahko (v redkih primerih) povzroči depresijo centra za dihanje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kodein se iz prebavil dobro absorbira. Plazemska koncentracija kodeina je največja uro po njegovi uporabi; tedaj je tudi antitusični učinek najizrazitejši. Antitusično deluje še več kot štiri ure po uporabi.

Porazdelitev

Kodein hitro vstopa v tkiva in se koncentrira v ledvicah, pljučih, jetrih in vranici. Večji del kodeina se nahaja v skeletnih mišicah. Volumen porazdelitve je približno 3,6 l/kg. Prehaja skozi placento in je prisoten v mleku doječih mater.

Biotransformacija

Kodein se podobno kot drugi derivati fenantrena presnovi v jetrih, in sicer z O-demetilacijo, N-demetilacijo in delno s konjugacijo z glukuronsko kislino. Izloča se v glavnem s sečem, kot norkodein ali morfin, v prosti ali konjugirani obliki. Z blatom se izloči le malo kodeina in njegovih presnovkov.

Največjo plazemsko koncentracijo kodeina in njegovih presnovkov so določili s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti. Plazemska koncentracija kodeina je največja 1,2 ure po njegovi uporabi, plazemska koncentracija presnovka, nastalega z O-demetilacijo, pa 1,4 ure po uporabi kodeina.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja je pri zdravih ljudeh $4,04 \pm 0,60$ ure, pri bolnikih pa je razpolovna doba izločanja presnovka $3,90 \pm 0,52$ ure. Pri bolnikih na dializi je razpolovna doba izločanja bistveno daljša: $18,69 \pm 9,03$ ure, razpolovna doba izločanja presnovka pa $12,77 \pm 7,09$ ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinične teratogene in embriotoksične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 tabletami v pretisnem omotu iz OPA/ALU/PVC folije/ALU.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00849/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 09. 1994
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 01. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2023