

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

КОДЕСАН® ІС (CODESAN IC)

Склад:

1 таблетка містить кодеїну фосфату гемігідрату (у перерахунку на кодеїну основу) 9,5 мг, термопсису екстракту сухого (*Herba Thermopsis lanceolatae*) (1,23:1,0, екстрагент: 25 % етанол) 20 мг, солодки кореня (*Liquiritiae radix*) (подрібненого) 200 мг, натрію гідрокарбонату 200 мг;
допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, желатин, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки жовтого або бурого кольору з вкрапленнями, плоскоциліндричної форми, з фаскою; з одного боку таблетки нанесено товарний знак підприємства, з іншого боку – риска.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати, які містять протикашльові засоби та експекторанти. Похідні опію та експекторанти. Код АТХ R05F A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований лікарський засіб, дія якого зумовлена дією його складових.

Кодеїн є протикашльовим засобом центральної дії – алкалоїдом фенантренового ряду; належить до групи наркотичних аналгетиків, є агоністом опіоїдних рецепторів. Зменшує збудливість кашльового центру та перериває рефлекс, що збуджують тривалий кашель. Чинить аналгетичну та седативну дію. Меншою мірою, ніж морфін, пригнічує дихання, рідше викликає міоз, нудоту та запори. У невеликих дозах не спричиняє пригнічення дихального центру, не порушує функцію миготливого епітелію та не зменшує бронхіальну секрецію. Посилює дію аналгетиків, снодійних та седативних засобів. У терапевтичних концентраціях кодеїн може спричинити почервоніння шкіри та відчуття тепла, що супроводжується посиленням потовиділенням та свербіжем. Часте необґрунтоване застосування кодеїну, а також прийом у великих дозах сприяє прояву побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Екстракт термопсису містить смоли, слизи, ефірні олії, сапоніни, аскорбінову кислоту, а також біологічно активні алкалоїди: термопсин, цитизин, пахікарпін, анагірин, гомотермопсин. Компоненти екстракту термопсису збуджують дихальний центр та стимулюють блювотний центр, чинять виражену відхаркувальну дію, що проявляється у підвищенні секреторної функції бронхіальних залоз, посиленні активності війчастого епітелію та прискоренні евакуації секрету, підвищенні тону гладких м'язів бронхів за рахунок центрального ваготропного ефекту. Ефірні олії та інші речовини, що містяться в екстракті термопсису, виділяючись крізь дихальні шляхи, спричиняють посилення секреції бронхіальних залоз та розрідження мокротиння.

Корінь солодки чинить відхаркувальну, протизапальну та спазмолітичну дію. Відхаркувальні властивості зумовлені вмістом гліциризину, який стимулює активність війчастого епітелію у трахеї та бронхах, а також посилює секреторну функцію слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Корінь солодки чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи завдяки вмісту флавонових сполук, серед яких найактивнішою вважається ліквіритозид. Протизапальна дія препаратів солодки полягає у купіруванні запальних реакцій, спричинених гістаміном, серотоніном та брадикініном, і зумовлена утворенням при гідролізі гліциролізину гліциризинової кислоти, яка чинить кортикостероїдоподібну дію.

Натрію гідрокарбонат стимулює секрецію у бронхіальних залозах, а також моторну функцію миготливого епітелію та бронхіол, зміщує рН бронхіального слизу у лужний бік і спричиняє безпосереднє розрідження (гідратацію) мокротиння, сприяє евакуації слизу із дихальних шляхів

при кашлі та послабляє кашльовий рефлекс. При прийомі внутрішньо натрію гідрокарбонат може мати антацидний ефект. Слід враховувати, що при нейтралізації соляної кислоти виділяється вуглекислота, яка збуджує рецептори слизової оболонки шлунка, підсилюючи виділення гастрину з наступним вторинним посиленням секреції соляної кислоти.

Фармакокінетика.

Кодеїн та інші компоненти лікарського засобу добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. При застосуванні внутрішньо максимальна концентрація кодеїну у плазмі крові досягається протягом 1 години. Кодеїн завдяки своїй ліпофільності швидко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, накопичується у жировій тканині та меншою мірою – у тканинах з високим рівнем перфузії (легенях, печінці, нирках та селезінці). Період напіввиведення з плазми крові становить 3–4 години. Метаболізується O- і N-деметилуванням у печінці з утворенням морфіну та норкодеїну. Кодеїн та його метаболіти екскретуються нирками, переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроною кислотою. Більшість продуктів екскреції виводиться з сечею протягом 6 годин і до 86 % дози виводиться з організму протягом 24 годин. Близько 70 % дози виводиться у вигляді вільного кодеїну, 10 % – у вигляді вільного та кон'югованого морфіну і ще 10 % – у вигляді вільного або кон'югованого норкодеїну. Тільки сліди продуктів екскреції виявляються у фекаліях.

Решта компонентів лікарського засобу виводиться з організму нирками та через дихальні шляхи з бронхіальним секретом.

Максимальна дія лікарського засобу проявляється через 30–60 хвилин після прийому внутрішньо і триває протягом 2–6 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Кашель при захворюваннях легень і дихальних шляхів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кодеїну або до інших опіоїдних аналгетиків, або до будь-якого з компонентів лікарського засобу; гостра респіраторна депресія, легенева недостатність, обструктивні захворювання дихальних шляхів, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу), кровохаркання, органічні ураження серця (міокардит, перикардит, інфаркт міокарда), артеріальна гіпертензія, виражена артеріальна гіпотензія, аритмії, епілепсія; черепно-мозкові травми або стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на знижувальну реакцію та інші вітальні реакції при оцінці неврологічного статусу); період після операції на жовчовивідних шляхах, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення; стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота, ризик паралітичної непрохідності кишечника; тяжкі захворювання печінки та нирок з порушенням їх функції; гіпокаліємія, тяжкий ступінь ожиріння, стан алкогольного сп'яніння, алкоголізм.

Застосування лікарського засобу протипоказано таким групам пацієнтів:

- дітям віком до 12 років;
- дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією;
- жінкам у період вагітності або годування груддю;
- пацієнтам будь-якого віку, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6.

Не застосовувати супутньо з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Адсорбенти, в'яжучі та обволікаючі засоби можуть зменшити всмоктування компонентів лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті.

Антидепресанти: трициклічні антидепресанти можуть посилити пригнічувальні ефекти опіоїдних аналгетиків.

Застосування інгібіторів моноаміноксидази (МАО) у комбінації з петидином було пов'язане з тяжким збудженням/пригніченням центральної нервової системи (включаючи артеріальну гіпертензію/гіпотензію). Незважаючи на те, що при застосуванні кодеїну не було задокументовано подібних явищ, не виключено, що така взаємодія може відбутися. Отже, кодеїн не слід застосовувати одночасно з інгібіторами МАО або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування.

Алкоголь: можливе посилення гіпотензивного, седативного ефектів алкоголю та пригнічувального впливу алкоголю на дихальну діяльність.

Анестетики, натрію оксибутират: можливе посилення депресії центральної нервової системи та/або респіраторної депресії, та/або артеріальної гіпотензії.

Нейролептики: посилення седативного та гіпотензивного ефектів.

Анксиолітики і снодійні засоби: посилення седативного ефекту, підвищення ризику респіраторної депресії.

Антигістамінні засоби: одночасне застосування кодеїну та антигістамінних препаратів із седативними властивостями може призвести до посилення депресії центральної нервової системи та/або респіраторної депресії, та/або артеріальної гіпотензії.

Антигіпертензивні засоби: посилення гіпотензивної дії.

Антихолінергетики (наприклад атропін): ризик тяжкого запору, який може призвести до паралітичної кишкової непрохідності та/або до затримки сечі.

Антиаритмічні засоби: кодеїн сповільнює всмоктування мексилетину. При одночасному застосуванні кодеїну та хінідину фармакологічна дія кодеїну, імовірно, буде значно знижена через негативний вплив хінідину на його метаболізм.

Цизаприд, метоклопрамід, домперидон: кодеїн антагонізує вплив цизаприду, метоклопраміду та домперидону на шлунково-кишкову діяльність.

Антидіарейні засоби: підвищення ризику тяжкого запору.

Ненаркотичні аналгетики: посилення аналгетичної дії.

Опіїодні антагоністи (наприклад бупренорфін, налтрексон, налоксон): можливе прискорення розвитку синдрому відміни.

Хлорамфенікол: підвищення концентрації кодеїну у плазмі крові через інгібування його метаболізму.

Ципрофлоксацин: опіїоди знижують концентрацію ципрофлоксацину у плазмі крові.

Ритонавір: можливе підвищення рівня опіїодних аналгетиків (зокрема кодеїну) у плазмі крові.

Противиразкові препарати: циметидин може пригнічувати метаболізм кодеїну, що призводить до підвищення його концентрації у плазмі крові.

Вплив на інструментальні дослідження: застосування опіїодів може перешкоджати дослідженню евакуації вмісту шлунка, оскільки опіїоди затримують випорожнення шлунка, а також гепатобіліарній візуалізації при застосуванні Technetium Tc 99m Disofenin, оскільки опіїодна терапія може спричинити звуження сфінктера Одді і підвищення тиску у жовчовивідних шляхах.

Одночасний прийом лікарського засобу Кодесан® ІС із бронходилататорами, антибактеріальними засобами при лікуванні застудних захворювань, які супроводжуються вологим кашлем з тяжко відокремлюваним мокротинням, є раціональним.

Застосування препаратів кореню солодки у комбінації з серцевими глікозидами, антиаритмічними препаратами (хінідин), тіазидними та петльовими діуретиками, адренкортикостероїдами та проносними засобами може посилити гіпокаліємію.

Особливості застосування.

Не слід застосовувати лікарський засіб протягом тривалого часу у зв'язку із ризиком розвитку звикання до кодеїну.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зниженою функцією нирок або печінки (див. розділ «Протипоказання»), із наявністю в анамнезі зловживання наркотиками. Слід знизити дозу кодеїну ослабленим пацієнтам, пацієнтам з артеріальною гіпотензією (див. розділ «Протипоказання»), гіпотиреозом, гіпертрофією передміхурової залози, наднирковозалозною недостатністю (наприклад хворобою Аддісона), нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»), запальними захворюваннями кишечника (кодеїн знижує перистальтику,

підвищує тонус та сегментацію кишечника та може підвищувати тиск у товстій кишці) (див. розділ «Протипоказання»), стриктурою уретри, судомними станами, міастенією *gravis*, пацієнтам у шоковому стані. У пацієнтів літнього віку метаболізм та елімінація кодеїну можуть відбуватися повільніше, тому може бути доцільним зниження дози кодеїну. Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які нещодавно перенесли хірургічні втручання на кишечнику (через можливе зниження моторики шлунково-кишкового тракту) або сечових шляхах (такі пацієнти більш схильні до затримки сечовипускання, спричиненої безпосередньо спазмом уретрального сфінктера та запором внаслідок застосування кодеїну). Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю при феохромоцитомі (опіоїди можуть стимулювати вивільнення катехоламіну шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну). Пацієнтам з захворюваннями жовчовивідних шляхів (зокрема з жовчнокам'яною хворобою) слід уникати застосування опіоїдних аналгетиків або застосовувати їх у комбінації зі спазмолітиками.

Застосування петидину і, можливо, інших опіоїдних аналгетиків пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази (МАО), може бути пов'язане з дуже тяжкими реакціями, а іноді з реакціями, які мають летальні наслідки. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають інгібітори МАО, є життєво необхідним, слід припинити застосування інгібіторів МАО за 2 тижні до початку лікування кодеїном (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які можуть мати фізичну залежність, припинення лікування слід проводити поступово, щоб уникнути прискорення розвитку симптомів синдрому відміни.

Метаболізм за участю CYP2D6

Кодеїн перетворюється на його активний метаболіт – морфін – у печінці за участю ферменту CYP2D6. Якщо пацієнт має дефіцит цього ферменту або якщо у пацієнта CYP2D6 повністю відсутній, адекватного терапевтичного ефекту не буде досягнуто. Встановлено, що до 7 % кавказького населення може мати цю особливість метаболізму за участю CYP2D6. Однак, якщо пацієнт має надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6, існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів – симптомів опіоїдної токсичності – навіть при застосуванні звичайних доз. У таких пацієнтів перетворення кодеїну у морфін швидко призводить до встановлення більш високих рівнів морфіну в сироватці крові, ніж очікувалось.

Загальні симптоми опіоїдної токсичності: сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, звужені зіниці, нудота, блювання, запор, відсутність апетиту. У важких випадках можливі симптоми циркуляторної та дихальної депресії, які можуть бути небезпечними і, дуже рідко, летальними.

Дані про поширеність ультрашвидких метаболізаторів за CYP2D6 в різних популяціях наведені нижче:

Популяція	Поширення, %
Африканці/ефіопи	29
Афроамериканці	3,4–6,5
Монголоїди	1,2–2
Кавказці	3,6–6,5
Греки	6
Угорці	1,9
Північні європейці	1–2

Діти зі скомпрометованою дихальною функцією

Застосування кодеїну протипоказано дітям, у яких дихальна функція може бути скомпрометована нервово-м'язовими порушеннями, важкими серцевими або респіраторними захворюваннями, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мультитравмами або масштабними хірургічними втручаннями. Ці фактори можуть посилити симптоми токсичності морфіну.

Опіоїдні аналгетики знижують слиновиділення, що може спричинити розвиток карієсу та кандидамікозу слизової оболонки ротової порожнини.

Застосування кодеїну потребує регулярної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.

Для покращення розрідження і виділення мокротиння рекомендується вживання великої кількості теплої рідини.

Під час лікування лікарським засобом заборонено вживати алкоголь.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Застосування лікарського засобу у період вагітності протипоказане.

Повідомлялося про можливий зв'язок між виникненням у немовлят вад дихальної системи та серця і застосуванням кодеїну протягом I триместру вагітності. Регулярне застосування кодеїну у період вагітності може спричинити розвиток фізичної залежності у плода, що призведе до виникнення симптомів абстиненції у новонародженого. Застосування кодеїну під час пологів може пригнічувати дихання у новонародженого. Опіоїдні аналгетики можуть призвести до шлункового стазу під час пологів, підвищення ризику аспіраційної пневмонії у матері.

Період годування груддю

Застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

При застосуванні у звичайних терапевтичних дозах кодеїн і його активний метаболіт можуть бути присутніми в грудному молоці у дуже низьких концентраціях, що навряд чи може чинити негативний вплив на немовля. Однак, якщо пацієнтка має надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6, у грудному молоці можуть встановлюватися більш високі рівні морфіну, у дуже рідкісних випадках це може призвести до потенційно летальних симптомів опіоїдної токсичності у немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування лікарським засобом слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через можливість виникнення таких ефектів, як сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, галюцинації, розлади зору або судоми. Ефекти алкоголю посилюються опіоїдними аналгетиками.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати внутрішньо.

Дорослим та дітям віком від 12 років – по 1 таблетці 2–3 рази на добу. Тривалість лікування – 5 днів; у виняткових випадках за рекомендацією лікаря термін лікування може бути збільшений.

Діти.

Застосування лікарського засобу протипоказане дітям віком до 12 років, оскільки існує ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій через варіабельний та непередбачуваний шлях перетворення кодеїну у морфін у пацієнтів цієї вікової групи (див. розділ «Протипоказання»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6 (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, запор, головний біль, утруднення сечовипускання, порушення координації рухів очних яблук, звуження зіниць, аритмія, брадикардія.

Лікування: промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля, введення аналептиків, атропіну, конкурентного антагоніста кодеїну – налоксону (у стаціонарних умовах).

Передозування кодеїну. Тяжка депресія центральної нервової системи, зокрема пригнічення дихання, може розвинутися у разі супутнього застосування інших засобів із седативною дією (у т. ч. алкоголю) або значного перевищення дози кодеїну. Клінічною тріадою передозування опіоїдів вважається кома, точкові зіниці та респіраторна депресія (може спричинити ціаноз) з

наступним розширенням зіниць при розвитку гіпоксії. Інші симптоми передозування опіоїдів: гіпотермія, сповільнене або утруднене дихання, судоми (особливо у дітей), сильне запаморочення, виражена сонливість, виражена слабкість, нервозність або неспокій, емоційне збудження, галюцинації, сплутаність свідомості, артеріальна гіпотензія та тахікардія (малоймовірні), брадикардія, недостатність кровообігу. Можливе виникнення задишки, апное, колапсу, затримки сечовиділення; рідко – набряк легень; можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну. Повідомлялося про випадки розвитку рабдоміолізу, який прогресував до ниркової недостатності, при передозуванні опіоїдів.

Передозування посилюється при одночасному прийомі алкоголю та психотропних засобів.

Лікування: загальні симптоматичні та підтримувальні заходи, включаючи заходи для підтримки дихального центру та моніторинг вітальних показників до стабілізації стану.

Прийом активованого вугілля є доцільним, якщо минуло не більше 1 години з моменту прийому кодеїну дорослим у дозі, що перевищує 350 мг, дитиною – у дозі, що перевищує 5 мг/кг маси тіла. Слід застосувати налоксон при виникненні коми або пригнічення дихання. Налоксон є конкуруючим антагоністом та має короткий період напіввиведення, таким чином може бути необхідним повторне застосування високих доз для пацієнтів із тяжким отруєнням. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше 4 годин після введення налоксону або 8 годин у випадках застосування препарату налоксону з пролонгованою дією.

Симптоми передозування кореня солодки: передозування та тривале застосування (більше 2 місяців) може спричинити порушення водно-електролітного балансу, внаслідок чого можливий розвиток гіпокаліємічної міопатії та міоглобулінурії.

Симптоми передозування термопсису та натрію гідрокарбонату: при тяжкому отруєнні можливі порушення свідомості, збудження, галюцинації, судоми.

Побічні реакції.

З боку нервової системи: сонливість, головний біль, запаморочення, судоми (особливо у немовлят і дітей), підвищення внутрішньочерепного тиску, розвиток толерантності або залежності.

З боку органів зору: звуження зіниць, порушення гостроти зору, світлочутливість, порушення зору (зокрема розмитість, подвоєння контурів видимих предметів), міоз.

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

Психічні розлади: седація, депресія, галюцинації, кошмарні сновидіння, стан неспокою, сплутаність свідомості, раптові зміни настрою, ейфорія, дисфорія.

З боку серцево-судинної системи: аритмії (тахі- або брадикардії), відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія (при застосуванні великих доз), гіперемія шкіри обличчя.

З боку дихальної системи: задишка, пригнічення дихання (при застосуванні великих доз), бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у надчеребній ділянці, нудота, блювання, запор, диспепсія, сухість у роті, спазми шлунка, панкреатит.

Гепатобілярні розлади: спазм жовчовивідних шляхів, який може бути пов'язаний зі зміною рівнів печінкових ферментів.

З боку ендокринної системи: гіперглікемія.

Розлади метаболізму та харчування: анорексія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: підвищена пітливість; алергічні реакції, у т. ч. висип, кропив'янка, свербіж, гіперемія шкіри, набряк обличчя.

З боку кістково-м'язової системи: неконтрольовані м'язові рухи, ригідність м'язів (при застосуванні великих доз).

З боку сечовидільної системи: спазм сечовивідних шляхів, утруднене сечовипускання, затримка сечовипускання, дизурія, антидіуретичний ефект.

З боку репродуктивної системи: статеві дисфункції, еректильна дисфункція, зменшення лібідо та потенції.

З боку імунної системи: макулопапульозний висип (розглядається як симптом синдрому гіперчутливості, пов'язаний з пероральним застосуванням кодеїну), утруднене дихання, гарячка, спленомегалія, лімфаденопатія.

Інші: гіпокаліємія, відчуття нездужання, підвищена втомлюваність, гіпотермія.

Толерантність і деякі з найбільш поширених побічних ефектів – сонливість, нудота, блювання, сплутаність свідомості – як правило, розвиваються при тривалому застосуванні кодеїну.

Регулярне тривале застосування кодеїну призводить до розвитку залежності, толерантності та до виникнення стану неспокою, дратівливості після припинення лікування. Слід пам'ятати, що толерантність знижується швидко після припинення прийому кодеїну, тому повторне застосування раніше припустимої дози може виявитися летальним.

Синдром відміни: раптове припинення лікування кодеїном може спричинити синдром відміни. Можливі симптоми: безсоння, стан неспокою, дратівливість, почуття тривоги, депресія, слабкість, відсутність апетиту, нудота, блювання, діарея, підвищене потовиділення, дегідратація, слъзотеча, ринорея, чхання, позіхання, пілоерекція, гарячка, мідріаз, тремор, м'язові судоми, збільшення частоти серцевих скорочень, частоти дихання, підвищення артеріального тиску.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

Дата останнього перегляду.

30.01.19 р. (затверджено Наказом МОЗ України від 30.01.19 р. № 231).