

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОДЕЇНУ ФОСФАТ
(CODEINE PHOSPHATE)

Склад:

діюча речовина: codeine phosphate;

1 таблетка містить кодеїну фосфату гемігідрату 30 мг (у перерахунку на кодеїну основу 22,1 мг);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою; на одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства, на другій поверхні таблетки – риска для поділу.

Фармакотерапевтична група.

Алкалоїди опію та похідні. Кодеїн. Код АТХ R05D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кодеїн – аналгетичний засіб, ефекти якого подібні до ефектів морфіну, проте зі значно слабшою аналгетичною дією і більш м'яким седативним ефектом. Кодеїн є слабким аналгетиком центральної дії. Кодеїн чинить свою дію, взаємодіючи з μ -опіоїдними рецепторами, хоча він має до них низьку спорідненість, знеболювальний ефект кодеїну обумовлений його перетворенням у морфін. Показано, що кодеїн, особливо у комбінації з іншими аналгетиками, такими як парацетамол, ефективний у лікуванні гострого ноцицептивного болю.

Кодеїн також застосовують як протикашльовий та антидіарейний засіб.

Фармакокінетика.

Кодеїн та його солі швидко всмоктуються з травного тракту. При застосуванні внутрішньо максимальна концентрація кодеїну у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення з плазми крові становить 3-4 години. Співвідношення сили аналгетичного ефекту при пероральному застосуванні/внутрішньом'язовому введенні становить приблизно 1:1,5. Метаболізується O- і N-деметилуванням у печінці з утворенням морфіну та норкодеїну. Кодеїн та його метаболіти екскретуються нирками, переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроновою 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Больовий синдром слабкої та помірної інтенсивності, який не полегшується іншими знеболюючими засобами, такими як парацетамол або ібупрофен.

Сухий або болісний кашель.

Діарея.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кодеїну або інших опіоїдних аналгетиків, або до будь-якого з компонентів препарату; гостра респіраторна депресія, обструктивні захворювання дихальних шляхів, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу); захворювання печінки, тяжке порушення функції печінки; стан алкогольного сп'яніння; 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 зіничну реакцію та інші вітальні реакції при оцінці неврологічного статусу); стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота; ризик паралітичної непрохідності кишечника; гострі діарейні стани, такі як гострий виразковий коліт або коліт, асоційований з прийомом антибіотиків (наприклад псевдомембранозний коліт), або діарея, спричинена отруєнням.

Препарат протипоказаний наступним групам пацієнтів:

дітям у віці до 12 років;

дітям у віці від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну;

дітям у віці від 12 до 18 років із скомпрометованою дихальною функцією;

жінкам у період вагітності або годування груддю;

пацієнтам будь-якого віку, які є ультрашвидкими/екстенсивними метаболізаторами за CYP2D6.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Анестетики, натрію оксибутират: можливе посилення ЦНС депресії та/або респіраторної депресії, та/або гіпотонії.

Антидепресанти: трициклічні антидепресанти можуть посилити пригнічувальні ефекти опіоїдних аналгетиків.

Застосування інгібіторів моноаміноксидази (ІМАО) у комбінації з петидином було пов'язане з тяжким збудженням/пригніченням ЦНС (включаючи гіпертензію або гіпотонію). Незважаючи на те, що не було задокументоване подібне з кодеїном, не виключено, що подібна взаємодія може відбутися. Отже кодеїн не слід застосовувати одночасно з інгібіторами МАО або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування.

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 привести до посилення ЦНС депресії та/або респіраторної депресії, та/або гіпотонії.

Антигіпертензивні засоби: посилення гіпотензивної дії.

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

Антиаритмічні засоби: кодеїн сповільнює всмоктування мексилетину. При одночасному застосуванні кодеїну та хінідіну аналгетична дія кодеїну ймовірно буде значно знижена через негативний вплив хінідіну на його метаболізм.

Домперидон, метоклопрамід: кодеїн антагонізує дію цизаприду, метоклопраміду та домперидону на шлунково-кишкову діяльність.

Антидіарейні засоби: підвищення ризику тяжкого запору.

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

Ципрофлоксацин: слід уникати премедикації опіюїдами, оскільки вони знижують концентрацію ципрофлоксацину у плазмі крові.

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

Мексилетин: при одночасному застосуванні з кодеїном уповільнюється абсорбція мексилетину.

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

Вплив на інструментальні дослідження: застосування опіюїдів може перешкоджати дослідженню евакуації вмісту шлунку, оскільки опіюїди затримують випорожнення шлунку, а також гепатобіліарній візуалізації печінки при застосуванні Technetium Tc 99m Disofenin, оскільки опіюїдна терапія може спричинити звуження сфінктеру Одді і збільшити тиск жовчних шляхів.

Особливості застосування.

Кодеїн не рекомендується до застосування пацієнтам із гострою астмою. Кодеїн слід застосовувати з обережністю або необхідне зниження дози при лікуванні астми та зниження респіраторного резерву. Необхідно уникати застосування кодеїну під час гострого нападу астми (див. розділ «Протипоказання»). Кодеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зниженою функцією нирок або печінки, з захворюваннями жовчного міхура (зокрема жовчнокам'яною хворобою), із наявністю в анамнезі зловживання наркотиками, при порушеннях дихальної функції та астмі в анамнезі. Слід знизити дозу кодеїну пацієнтам літнього віку, ослабленим пацієнтам, пацієнтам з гіпотонією, гіпотиреозом, гіпертрофією передміхурової залози, наднирковою недостатністю (наприклад хворобою Аддісона), запальними або обструктивними захворюваннями кишечника (кодеїн знижує перистальтику, підвищує тонус та сегментацію кишечника та може підвищувати тиск у товстій кишці) (див. розділ «Протипоказання»), стриктурою уретри, шоком, судомними станами, міастенією gravis. Слід зменшити дозу кодеїну пацієнтам із нирковою недостатністю. Кодеїн 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). Кодеїн слід застосовувати з обережністю при феохромоцитомі (опіюїди можуть стимулювати вивільнення катехоламіну шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну). Припинення лікування слід проводити поступово у пацієнтів, які можуть мати фізичну залежність, щоб уникнути прискорення розвитку симптомів синдрому відміни.

CYP2D6 метаболізм

Кодеїн перетворюється на його активний метаболіт – морфін – у печінці під дією ферменту CYP2D6. Якщо пацієнт має дефіцит цього ферменту або якщо у пацієнта CYP2D6 повністю відсутній, адекватний знеболюючий ефект не буде отриманий. Оцінки показують, що до 7% кавказького населення може мати цю особливість CYP2D6 метаболізму. Однак, якщо пацієнт є ультрашвидким або екстенсивним метаболізатором за CYP2D6, існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів – симптомів опіюїдної 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, блювота, 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

Післяопераційне застосування у дітей

В опублікованій літературі існують повідомлення, що застосування кодеїну дітям після тонзилектомії та/або аденоїдектомії задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну призводило до рідких, але життєво небезпечних побічних явищ, які в тому числі призводили до летальних наслідків. Всі діти отримували дози кодеїну у відповідному діапазоні доз. Однак є свідчення того, що ці діти були або ультрашвидкими або екстенсивними метаболізаторами кодеїну.

Діти зі скомпрометованою дихальною функцією

Кодеїн не рекомендується для застосування 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 погіршити симптоми токсичності морфіну.

Застосування опіоїдних аналгетиків слід уникати пацієнтам з захворюваннями жовчовивідних шляхів або застосовувати в комбінації зі спазмолітиками.

Застосування петидину і можливо інших опіоїдних аналгетиків пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), може бути пов'язане з дуже тяжкими реакціями, а іноді з реакціями, які мають летальні наслідки. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають ІМАО, є життєво необхідним, кодеїн слід застосовувати з великою обережністю або слід припинити застосування ІМАО за 14 днів до початку лікуванням кодеїном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати застосування алкоголю під час лікування кодеїном.

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

У пацієнтів літнього віку метаболізм та елімінація кодеїну можуть відбуватися повільніше (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування кодеїну потребує регулярної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик. Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату у період вагітності протипоказане.

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

У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

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 є ультрашвидким метаболізатором за CYP2D6, у грудному молоці можуть встановлюватись більш високі рівні морфіну, у дуже рідкісних випадках це може призвести до потенційно летальних симптомів опіюїдної токсичності у немовляти.

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

Під час лікування препаратом 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 підсилюються опіюїдними аналгетиками.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо.

Тривале застосування лікарського засобу потребує регулярної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.

Препарат слід застосовувати протягом якомога коротшого періоду у найнижчій ефективній дозі. Цю дозу можна прийняти до 4 раз на добу з рівними інтервалами. Максимальна добова доза кодеїну не повинна перевищувати 240 мг.

Больовий синдром слабкої та помірної інтенсивності

Дорослі

Рекомендована доза препарату становить 30-60 мг кожні 4 години. Максимальна добова доза – 240 мг на добу. Подальше підвищення дози понад рекомендовану не призводить до істотного зростання аналгезуючого ефекту.

Діти віком від 12 до 18 років

Рекомендована доза препарату становить 30-60 мг кожні 6 годин. Максимальна добова доза – 240 мг. Доза залежить від маси тіла (0,5-1 мг/кг).

Кодеїн не застосовують дітям у віці від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Діти»).

Кодеїн не застосовують дітям у віці від 12 до 18 років із скомпрометованою дихальною функцією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Діти»).

Діти віком до 12 років

Не застосовують (див. розділи «Протипоказання», «Діти»).

Пацієнти літнього віку

Необхідне зниження дози препарату.

Кашель

Дорослі та діти віком від 12 років до 18 років

Рекомендована доза препарату становить 15-30 мг 3-4 рази на добу.

Кодеїн не застосовують дітям у віці від 12 до 18 років із скомпрометованою дихальною функцією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Діти»).

Діти віком до 12 років

Не застосовують (див. розділи «Протипоказання», «Діти»).

Пацієнти літнього віку

Необхідне зниження дози препарату.

Діарея

Дорослі та діти віком від 12 років

Рекомендована доза препарату становить 30 мг 3-4 рази на добу (у діапазоні 15-60 мг).

Діти віком до 12 років

Не застосовують (див. розділи «Протипоказання», «Діти»).

Пацієнти літнього віку

Необхідне зниження дози препарату.

Діти.

Дітям віком до 12 років препарат протипоказаний через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій за рахунок варіабельного та непередбачуваного шляху перетворення кодеїну у морфін у пацієнтів цієї вікової групи (див. розділ «Протипоказання»).

Кодеїн не застосовують дітям у віці від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну, через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

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

Кодеїн не застосовують дітям у віці від 12 до 18 років, які є ультрашвидкими/екстенсивними метаболізаторами за CYP2D6 (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Передозування.

Передозування посилюється при одночасному прийомі алкоголю та психотропних засобів.

Симптоми: розвиток депресії центральної нервової системи, зокрема пригнічення дихання, частіше у випадках одночасного застосування інших засобів із седативною дією (наприклад алкоголю) та перевищення дози. Значне звуження зіниць, сухість у роті, підвищена пітливість, почервоніння обличчя, зазвичай нудота і блювання. Можливе, але мало ймовірно, виникнення артеріальної гіпотонії та тахікардії. Високі дози кодеїну можуть призводити до седатії або емоціонального збудження, у дітей – до появи судом.

Лікування: загальні симптоматичні та підтримуючі 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 застосування кодеїну дорослим у дозі, що перевищує 350 мг, та дітям 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 знадобитися повторне застосування великих 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.

Побічні реакції.

Регулярне тривале застосування кодеїну, як відомо, призводить до розвитку залежності й толерантності та до виникнення стану неспокою та дратівливості після припинення лікування.

У терапевтичних дозах кодеїн набагато в меншій мірі спричиняє розвиток побічних реакцій у порівнянні з морфіном.

Тривале застосування кодеїну для лікування головного болю може призводити до його посилення.

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

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

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

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

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

З боку органа слуху та лабіринту: запаморочення.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, брадикардія, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія, гіперемія шкіри обличчя, артеріальна гіпотензія (при застосуванні великих доз).

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

З боку травного тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті, спазми шлунку, 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: алергічні реакції, такі як висип, кропив'янка, свербіж, підвищена пітливість, 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 сечі, дизурія, антидіуретичний ефект.

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

Загальні порушення: відчуття нездужання, підвищена втомлюваність, гіпотермія.

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

Слід пам'ятати, що толерантність знижується швидко після припинення прийому кодеїну, тому повторне застосування раніше припустимої дози може виявитися летальним.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

24.01.19 р. (затверджено Наказом МОЗ України від 24.01.19 р. № 192).