

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

KODEINFOSFAT ALKALOID 30 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 mg kodeinfosfata seskvihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 30,66 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* Tableta

Okrugle, bijele, ravne tablete promjera približno 6 mm, s urezom na jednoj strani.
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i djeca u dobi iznad 12 godina

- Liječenje akutne umjerene boli.
Kodein je indiciran u odraslih i djece starije od 12 godina za liječenje akutne umjerene boli za koju se smatra da ne može biti uklonjena drugim analgeticima kao što je čisti paracetamol ili čisti ibuprofen.
- Simptomatsko liječenje neproduktivnog kašlja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

Kodein treba koristiti u najmanjoj učinkovitoj dozi tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja. Prosječna pojedinačna doza iznosi 30 mg. Doza se smije uzeti do 4 puta dnevno, u intervalima ne kraćim od 6 sati. Maksimalna dnevna doza kodeina ne smije prekoračiti 240 mg.

Pedijatrijska populacija:

Akutna umjerena bol

Djeca mlađa od 12 godina

Kodein se ne smije koristiti kod djece ispod 12 godina starosti zbog rizika od toksičnosti opioda radi varijabilnog i nepredvidivog metabolizma kodeina u morfij (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Djeca u dobi od 12 do 18 godina

Preporučena doza kodeina za djecu od 12 godina i stariju treba biti 30- 60 mg svakih 6 sati prema potrebi do maksimalne doze 240 mg kodeina dnevno. Doza se određuje prema tjelesnoj težini (0,5-1 mg/kg).

Simptomatsko liječenje kašlja

Djeca mlađa od 12 godina

Kodein je kontraindiciran u djece mlađe od 12 godina za simptomatsko liječenje kašlja (vidjeti dio 4.3).

Djeca u dobi od 12 do 18 godina

Kodein se ne preporučuje za primjenu u djece od 12 do 18 godina s kompromitiranom respiratornom funkcijom za simptomatsko liječenje kašlja (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja potrebno je ograničiti na 3 dana. Ako nije postignuto učinkovito ublažavanje boli, bolesnike/njegovatelje je potrebno savjetovati da potraže mišljenje liječnika.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na kodein ili druge opioide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Astma ili plućni emfizem.

Respiratorna insuficijencija.

U djece mlađe od 12 godina, uključujući i simptomatsko liječenje kašlja zbog povećanog rizika od razvoja ozbiljnih i po život opasnih nuspojava.

Prva tri mjeseca trudnoće.

U dojilja (vidjeti dio 4.6).

Ozljede glave i stanja s povišenim intrakranijalnim tlakom.

Akutni alkoholizam.

Rizik od paralitičkog ileusa.

Kod svih pedijatrijskih bolesnika (0-18 godina) koji su bili podvrgnuti tonzilektomiji i/ili adenoidektomiji radi sindroma opstruktivne apneje u snu zbog povećanog rizika od razvoja ozbiljnih i po život prijetećih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika za koje je poznato da su vrlo brzi metabolizatori CYP2D6.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika s akutnim abdominalnim stanjima, primijenjeni opiodi mogu prikriti kliničke nalaze.

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i bubrega, epilepsijom, zatajenjem srca, hipotireozom, mijastenijom gravis, Adisonovom bolesti, hipertrofijom prostate i suženjem uretre, kao i u osoba starije životne dobi.

Kodein treba s oprezom primjenjivati u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili s već poznatom ovisnošću u anamnezi.

Kodein treba s oprezom primjenjivati kod starijih ili onemoćalih pacijenata.

Zbog sadržaja kodeina u Kodeinfosfat Alkaloid tabletama postoji rizik od razvoja ovisnosti kod primjene dulje od 3 dana.

Kodein može uzrokovati pozitivan rezultat anti-doping testa.

Budući da opiodi mogu povećati tonus žučnih vodova, treba ih izbjegavati kod bolesti bilijarnog sustava.

Opiodi mogu stimulirati izlučivanje katecholamina i treba ih izbjegavati u bolesnika s feokromocitomom.

Potreban je oprez kada se opiodi primjenjuju u bolesnika u šoku ili s hipotenzijom.

Rizik pri istodobnoj primjeni sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istodobna primjena Kodeinfosfata Alkaloid i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog navedenih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće druge metode liječenja. Ako je donesena odluka o propisivanju Kodeinfosfata Alkaloid istodobno sa sedativnim lijekovima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

U takvih bolesnika treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se obavijestiti bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Metabolizam putem CYP2D6

Kodein se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6 u morfin, njegov aktivni metabolit. Ako bolesnik ima nedostatak ili mu u potpunosti manjka ovaj enzim, neće biti moguće postići odgovarajući terapijski učinak. Procjene ukazuju da do 7 % bjelačke populacije može imati ovaj nedostatak. Međutim, ako je bolesnik brzi ili vrlo brzi metabolizator, postoji povećani rizik od razvoja nuspojava toksičnosti opioida čak i kod uobičajeno propisivanih doza. Ti bolesnici brzo pretvaraju kodein u morfin što rezultira višim vrijednostima morfina u serumu od očekivanih.

Opći simptomi toksičnosti opioida uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, zatvor i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati simptome cirkulatorne i respiratorne depresije, koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne.

Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopijska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bijela	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% do 2%

Postoperativna upotreba u djece

Objavljeni izvještaji u literaturi pokazuju da je kodein koji se davao postoperativno u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije radi opstruktivne apneje u snu, doveo do rijetkih, ali opasnih po život nuspojava uključujući smrt (vidjeti također dio 4.3). Sva djeca su primila doze kodeina koje su bile unutar dozvoljenog raspona doziranja; međutim pokazalo se da su ta djeca bila ili vrlo brzi ili opsežni metabolizatori s obzirom na sposobnost metaboliziranja kodein u morfin.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Primjena kodeina se ne preporučuje u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ti čimbenici mogu pogoršati simptome toksičnosti morfina.

Kodeinfosfat Alkaloid sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kodein se metabolizira preko jetrenog enzima CYP2D6 u svoj aktivni metabolit morfin. Lijekovi koji inhibiraju aktivnost enzima CYP2D6 mogu smanjiti analgetski učinak kodeina.

Bolesnike koji uzimaju kodein i umjerene do jake inhibitore enzima CYP2D6 (kao što su cimetidin, kinidin, fluoksetin, paroksetin, bupropion, cinakalcet, metadon, abirateron) potrebno je primjereno nadzirati zbog smanjene učinkovitosti. Ako je potrebno, treba razmotriti prilagodbu liječenja. Istodobna primjena cimetidina povećava rizik od nuspojava (zbunjenost, dezorijentacija, konvulzije). Rifampicin, fenitoin i digitoksin, pojačavaju djelovanje kodeina.

Može biti teško postići adekvatnu analgeziju kada se daje potpuni opioidni agonist u bolesnika koji primaju buprenorfin. Potencijal za predoziranje postoji i kod punog agonista, osobito kada se pokušava prevladati djelomični agonistički učinak buprenorfina ili kada se razine buprenorfina u plazmi smanjuju.

Nalokson djeluje kao antagonist analgetičkih, CNS i respiratornih depresivnih učinaka opioidnih analgetika. Naltrekson također blokira terapijski učinak opioida.

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini i lijekovi srodni benzodiazepinima: istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Istodobna primjena mišićnih relaksansa i kodeina može imati aditivni učinak na depresiju respiratornog sustava.

Bolesnicima koji primaju antipsihotike potrebno je oprezno davati opioidne analgetike, jer se mogu javiti pojačani hipotenzivni i sedativni učinci.

Kodein može pojačati učinak drugih opijata, općih anestetika, sedativa i hipnotika, tricikličkih antidepressiva, MAO-inhibitora, antihipertenziva, alkohola i drugih depresora središnjeg živčanog sustava.

Kodein može smanjiti koncentraciju ciprofloksacina u plazmi.

Istodobna primjena kodeina s antidijaroičima i antiperistalticima može povećati rizik od nastanka teške konstipacije.

Kodein može odgoditi apsorpciju meksiletina, te na taj način smanjiti njegov antiaritmički učinak.

Kinidin smanjuje analgetski učinak kodeina.

Istodobna primjena opioidnih agonista i oralnih inhibitora enzima P2Y12 može odgoditi i smanjiti apsorpciju oralnih inhibitora enzima P2Y12 kao što su klopidogrel, prasugrel i tikagrelol, vjerojatno zbog usporenog pražnjenja želuca.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu kodeina tijekom trudnoće treba izbjegavati. Budući da opioidi prolaze kroz placentu, potrebno je razmotriti odnos između koristi i rizika kada se lijek primjenjuje u trudnica. Redovita upotreba opioida tijekom trudnoće može uzrokovati fizičku ovisnost fetusa i sindrom ustezanja u novorođenčeta.

Primjena kodeina je kontraindicirana tijekom prva tri mjeseca trudnoće zbog mogućeg nastanka malformacija. Izloženost kodeinu tijekom trudnoće može dovesti do respiratornih anomalija novorođenčeta. Istraživanja na životinjama su pokazala da opioidi mogu uzrokovati zakašnjestu osifikaciju kosti u miševa i resorpciju ploda u štakora.

Primjenu kodeina treba izbjegavati i tijekom porođaja zbog opasnosti od nastanka respiratorne depresije kod novorođenčadi. Za vrijeme poroda kod majke se može pojaviti gastropareza i aspiracijska pneumonija.

Kodein se ne smije koristiti tijekom poroda ako se radi o prijevremenom porodu.

Dojenje

Kodein je kontraindiciran u žena tijekom razdoblja dojenja (vidjeti dio 4.3).

Pri normalnim terapijskim dozama, kodein i njegov aktivni metabolit mogu biti prisutni u majčinom mlijeku pri vrlo niskim dozama te se ne smatra vjerojatnim da imaju štetan učinak na dojenčad.

Međutim, ako je bolesnica vrlo brzi metabolizator enzima CYP2D6, u majčinom mlijeku mogu biti prisutne više razine aktivnog metabolita morfina te u vrlo rijetkim slučajevima mogu rezultirati simptomima toksičnosti opioida u dojenčeta, što može biti smrtonosno.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kodein utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, osobito ako se primjenjuje istodobno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava. Stoga bolesnike treba upozoriti da ne voze i ne upravljaju strojevima tijekom liječenja.

4.8. Nuspojave

Zabilježene nuspojave su razvrstane u daljnjem tekstu prema organskim sustavima i učestalosti koja je definirana kako slijedi:

Vrlo često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); Vrlo rijetko ($< 1/10.000$); Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija ili bradikardija.

Poremećaji oka

Manje često: mioza, zamućenje vida.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina i povraćanje.

Često: konstipacija.

Vrlo rijetko: ileus.

Nepoznato: suha usta, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: bilijarne kolike.

Rijetko: spazmi Odijevog sfinktera.

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, somnolencija

Manje često: omaglica.

Rijetko: tremor.

Vrlo rijetko: konvulzije.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica, konfuzija, ovisnost.

Rijetko: euforija, agitacija.

Nepoznato: poremećeno stanje svijesti, halucinacije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: retencija urina.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam, respiratorna depresija i nekardiogeni edem pluća (pri visokim dozama).

Nepoznato: apneja i suprimiran refleks kašlja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: makulopapularni egzantem, pruritus i koprivnjača.

Nepoznato: crvenilo lica, znojenje.

Poremećaji imunološkog sustava:

Rijetko: anafilaktička reakcija.

Nepoznato: angioedem.

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija.

Nepoznato: sinkopa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Učinak predoziranja je pojačan pri istodobnoj primjeni alkohola ili psihotropnih lijekova.

Simptomi

Predoziranje je karakterizirano mučninom i povraćanjem u prvom fazi. Akutna depresija centra za disanje može dovesti do cijanoze, usporenog disanja, mamurnosti, ataksije i rjeđe plućnog edema. Mogući su: mioza, konvulzije, kolaps i retencija urina. Opaženi su znakovi otpuštanja histamina.

Liječenje

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene simptomatske i suportivne mjere, uključujući osiguranje prohodnost dišnih putova i praćenje vitalnih znakova dok bolesnik ne bude stabilan. Ako je do predoziranja došlo unutar jednog sata od primjene više od 350 mg ili kod djece više od 5mg/kg kodeina, treba uzeti u obzir primjenu aktivnog ugljena.

Ako dođe do respiratorne depresije treba primijeniti nalokson. Nalokson je kompetitivni antagonist i ima kratak poluvijek te iz navedenih razloga su potrebne visoke ponovljene doze naloksona u slučaju ozbiljnog trovanja. Potrebno je praćenje bolesnika najmanje 4 h nakon primjene te u slučaju primjene oblika s produženim otpuštanjem 8 h nakon primjene.

Preporučena doza naloksona za odrasle je 0,4 mg do 2 mg primijenjena u venu, u mišić ili pod kožu, ponavljano u intervalima od 2 do 3 minute ukoliko je potrebno do 10 mg.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje kašlja i prehlade; alkaloidi opija i derivati.

ATK oznaka: R05DA04

Kodein je slabi analgetik s centralnim djelovanjem. Učinak kodeina postiže se putem μ -opioidnih receptora, iako kodein ima slabi afinitet za navedene receptore. Do analgetskog učinka zapravo dolazi radi njegove konverzije u morfin. Kodein se pokazao učinkovit, posebno u kombinaciji s drugim analgeticima kao što je paracetamol, kod akutne nociceptivne boli.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kodein se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Djelovanje kodeina očituje se već 30 minuta nakon primjene. Maksimalne plazmatske razine postižu se jedan sat nakon primjene kodeina, kada je antitusički učinak najizraženiji. Antitusički učinak kodeina može biti prisutan čak i duže od 4 sata nakon njegove primjene.

Distribucija

Kodein se ne veže na proteine plazme i ne akumulira se u tkivima. Prolazi krvno-moždanu barijeru. Volumen distribucije iznosi 2,6 L/kg. Kodein se izlučuje u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Slično ostalim fenantrenskim derivatima, kodein se metabolizira u jetri O-demetilacijom, N-demetilacijom i djelomičnom konjugacijom s glukuronskom kiselinom.

Eliminacija

Izlučuje se uglavnom urinom kao konjugirani kodein (oko 70%), kao norkodein ili morfin koji mogu biti u slobodnom ili konjugiranom obliku, normorfin i hidrokodon. Sasvim mali postotak kodeina i njegovih metabolita zamijećeni su u fecesu. Poluvrijeme eliminacije iznosi 2-4 sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kodein je uvršten u brojne farmakopeje i njegova primjena je vrlo dobro poznata. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne i toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrsta A
talk
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) tableta u OPA/Alu/PVC folija/Alu blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-543818665

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. srpnja 2023.