

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОФЕКС™

(COFEX)

Склад:

діючі речовини:

5 мл сиропу містять: хлорфеніраміну maleату 4 мг, кодеїну фосфату 10 мг;

допоміжні речовини: цукроза; сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); глюкози розчин; натрію метилпарагідроксибензоат (E 219); натрію пропілпарагідроксибензоат (E 217); натрію бензоат (E 211); кислота лимонна, моногідрат; барвник Жовтий захід FCF (E 110); ароматизатор малиновий; вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: сироп оранжевого кольору, прозорий, з приємним запахом і смаком.

Фармакотерапевтична група.

Препарати від кашлю та застуди. Кашльові супресанти, виключая комбінацію з експекторантами. Опіюідні алкалоїди та деривати.

Код АТХ R05DA.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хлорфенірамін, який входить до складу Кофексу™, є протиалергічним засобом, блокатором гістамінових H₁-рецепторів. Хлорфеніраміну maleат усуває ефекти ендогенно вивільненого гістаміну, ефекти, що призводять до набряку тканин, судинні реакції, зменшує прояви симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, сінною гарячкою. Спричиняє помірно виражений седативний ефект, має антихолінергічну активність.

Кодеїн є алкалоїдом опію фенантренового ряду, протикашльовим засобом центральної дії. Агоніст опіюідних рецепторів. За своїми властивостями подібний до морфіну, однак

болезаспокійлива дія виражена значно слабше. Стимулюючи опіюїдні рецептори нейронів мозку, зменшує збудження кашльового центру. Меншою мірою, ніж морфін, пригнічує центр дихання, перистальтику кишечника, однак при тривалому застосуванні може спричиняти запори.

Фармакокінетика.

Метаболізм радіактивноміченого *хлорфеніраміну* вивчали у здорових добровольців. Разові дози хлорфеніраміну малеату по 12 мг, прийняті кожним із 6 добровольців перорально, призводили до середньої пікової концентрації хлорфеніраміну в сироватці близько 17 мг/мл через 2 години після застосування з періодом напіввиведення 12-15 годин. Метаболіти хлорфеніраміну були наявні в сироватці крові не менше 48 годин. У середньому майже 34 % дози виділялося з сечею протягом 48 годин; менше 1 % виділялося з калом. Двом добровольцям вводили разові дози по 4 мг внутрішньовенно, і період напівжиття в сироватці крові становив близько 15 хвилин під час стадії первинного розпаду і 28 годин під час другої стадії метаболізму. При пероральному застосуванні близько $\frac{1}{3}$ дози виводилося з сечею після 48 годин і тільки незначна кількість містилася в калі. Порівняння даних за вмістом метаболітів у калових виділеннях після перорального і внутрішньовенного застосування свідчать, що хлорфенірамін може зазнавати кишково-печінкової циркуляції. Хлорфенірамін активно виділяється в сечу у вигляді незміненої речовини, а також моно- і дидесметилхлорфеніраміну та неідентифікованих сполук. Дослідження *in vitro* показали, що хлорфенірамін приблизно на 72 % зв'язується з протеїнами сироватки крові. Середній біологічний період напіввиведення хлорфеніраміну у 5 здорових добровольців становив 30,3 години (коливався від 20,6 до 42,5 години) після прийняття 8 мг хлорфеніраміну малеату перорально натще і був значно тривалішим, ніж раніше зареєстровані періоди напіврозпаду.

Кодеїн швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Протикашльова активність при прийомі препарату в терапевтичній дозі розвивається через 2 години і триває протягом 4-6 годин. *Кодеїн* швидко розподіляється у тканинах тіла, переважно в паренхіматозних органах, таких як печінка, селезінка і нирки.

Кодеїн метаболізується у печінці до морфіну і норкодеїну. Майже 90 % кодеїну виводиться упродовж 24 годин, переважно нирками. Продукти, що виводяться із сечею, - вільний або глюкуронідкон'югований кодеїн (приблизно 70 %), вільний або кон'югований норкодеїн (приблизно 10 %), норморфін (менше 4 %) і гідрокодон (менше 1 %). Залишки препарату містяться у фекаліях.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування сухого, подразливого, виснажливого кашлю алергічного або інфекційного характеру, пов'язаного із захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до хлорфеніраміну або до інших антигістамінних препаратів, кодеїну або інших опіюїдів, або до інших речовин, що входять до складу препарату. Обструктивні

захворювання дихальних шляхів, емфізема, пневмонія, бронхіальна астма, гостре пригнічення дихання, черепно-мозкові травми, підвищення внутрішньочерепного тиску, стани після оперативного втручання на жовчовивідних шляхах, паралітична непрохідність кишечника, алкогольна інтоксикація, декомпенсована серцева недостатність, виражена артеріальна гіпертензія, аритмії, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки та нирок, гіпокоагуляція, закритокутова глаукома, гіпертрофія передміхурової залози з утрудненим сечовипусканням, пілородуоденальний стеноз або обструкція шийки сечового міхура, гіпертиреоз. Не застосовувати разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО.

Не застосовувати дітям віком до 12 років. Лікарські засоби, що містять кодеїн, протипоказані дітям до 12 років для лікування кашлю та застуди через ризик серйозних побічних ефектів, включаючи проблеми з диханням. Пацієнтам будь-якого віку з підвищеною чутливістю кодеїну, а також тим, які є «ультрашвидкими метаболізаторами» для лікування кашлю та застуди, що означає, що вони перетворюють кодеїн в морфін дуже швидко, оскільки вони піддаються більш високому ризику виникнення побічних ефектів при застосуванні кодеїну.

Кодеїнвмісний препарат не рекомендується для застосування у дітей з порушеною дихальною функцією, включаючи нервово-м'язові розлади, тяжкі серцеву та/або дихальну недостатності, інфекції верхніх дихальних шляхів або легень, множинні травми або великі хірургічні втручання. Ці фактори можуть погіршити симптоми токсичності морфіну.

Загальні симптоми опіюдної токсичності аналогічні симптомам передозування та включають сплутаність свідомості, сонливість, поверхнєве дихання, нудоту, блювання, закріп і відсутність апетиту. У важких випадках можуть виникати симптоми порушення кровообігу і дихання, що можуть бути небезпечними для життя аж до летального наслідку (дуже рідко).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хлорфеніраміну малеат

Алкогольні напої або препарати, що пригнічують центральну нервову систему, можуть посилити пригнічувальну дію подібних або антигістамінних препаратів, таких як хлорфенірамін, що може спричинити симптоми передозування.

Інгібітори моноаміноксидази (інгібітори МАО), включаючи фуразолідон (антибактеріальний препарат) і прокарбазин (протипухлинний препарат): одночасний прийом не рекомендований, оскільки можуть подовжитися і посилитися антихолінергічна дія та пригнічення центральної нервової системи, притаманне антигістамінним препаратам.

Трициклічні антидепресанти або мапротилін (чотирициклічний антидепресант) та інші препарати антихолінергічної дії: може посилитися антихолінергічна дія цих препаратів чи таких антигістамінних засобів як хлорфенірамін. У разі виникнення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту необхідно якомога швидше звернутися до лікаря, оскільки це може призвести до паралітичної непрохідності кишечника.

Ототоксичні препарати можуть замаскувати такі симптоми ототоксичності як дзвін у вухах, запаморочення та непритомність.

Фотосенсибілізуючі препарати можуть спричинити появу додаткової фотосенсибілізуючої дії.

Хлорфенираміну малеат може пригнічувати дію антикоагулянтів.

Кодеїну фосфат

Слід з обережністю застосовувати одночасно з кодеїном: антихолінергічні (атропін), антидіарейні засоби (лоперамід, каолін) – підвищується ризик гострого закрепку, що може призвести до кишкової непрохідності; метоклопрамід та домперидон – можливий антагонізм дії; анестезуючі та антипсихотичні засоби – можливе посилення седативного та гіпотензивного ефектів; антигіпертензивні засоби – посилення гіпотензивної дії; трициклічні антидепресанти – посилення седативного ефекту; хінідин – зниження аналгетичного ефекту кодеїну.

Одночасне застосування кодеїну з опіоїдними антагоністами (бупренорфін, налоксон, налтрексон) може спричинити симптоми синдрому відміни.

Слід уникати одночасного застосування ципрофлоксацину – опіоїди знижують концентрацію препарату у плазмі крові; прийом ритонавіру може підвищувати рівень кодеїну у плазмі крові; циметидин інгібує метаболізм опіоїдних аналгетиків, що призводить до підвищення концентрації кодеїну у плазмі крові. При одночасному застосуванні уповільнює абсорбцію мексилетину.

Особливості застосування.

Не можна перевищувати рекомендовані дози.

Кофекс™ слід з обережністю призначати пацієнтам при хронічній обструктивній хворобі легень, коли видалення слизу є проблемою, з серцево-судинними захворюваннями, артеріальною гіпертензією.

Препарат містить натрію метилпарагідроксибензоат (E 219) та натрію пропілпарагідроксибензоат (E 217), що можуть спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Препарат містить натрію бензоат (E 211), що може помірно подразнювати слизові оболонки.

Препарат містить барвник Жовтий захід FCF (E 110), що може спричинити алергічні реакції.

Препарат містить цукрозу, глюкозу, це слід враховувати при призначенні препарату хворим на цукровий діабет. Препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозним порушенням всмоктування галактози або сахарозо-ізомальтазною недостатністю. Може бути шкідливим для зубів. Оскільки препарат містить сорбіт, його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози. Він також може мати незначний проносний ефект.

Під час лікування препаратом слід уникати вживання алкоголю.

Кодеїн перетворюється в печінці в морфін за допомогою ферменту CYP2D6. Якщо у пацієнта є дефіцит, або повністю відсутній цей фермент, адекватного ефекту не буде. Однак, якщо пацієнт є «швидким» або «ультрашвидким метаболізатором» кодеїну, існує підвищений ризик розвитку опіоїдної токсичності (симптоми передозування), навіть при застосуванні терапевтичних доз. У цих пацієнтів кодеїн швидко перетворюється на морфін, що призводить до різкого підвищення рівню морфіну в сироватці крові.

Кодеїн не рекомендується для застосування у дітей з порушеною дихальною функцією, включаючи нервово-м'язові розлади, тяжку серцеву та/або дихальну недостатність, множинні травми або великі хірургічні втручання. Ці фактори можуть посилити симптоми токсичності кодеїну/ морфіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовувати у період вагітності.

У разі необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю.

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

Під час лікування препаратом слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо після їди. Сироп запивати водою.

Для дозування сиропу використовувати мірний ковпачок, що має поділки 2,5 мл, або 5 мл, або 10 мл.

Дорослим та дітям віком від 12 років: 5 мл 4 рази на добу.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Зазвичай тривалість лікування становить 3 доби.

Застосовувати кодеїновмісні препарати при лікуванні кашлю у дітей від 12 років можливо лише під постійним медичним контролем (в умовах стаціонару) в найнижчій терапевтичній дозі (в залежності від віку) протягом найкоротшого періоду у разі неефективності лікування ненаркотичними протикашльовими засобами.

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 12 років через ризик серйозних побічних ефектів, включаючи проблеми з диханням (які, відповідно огляду ЄС, можуть виникнути при лікуванні кашлю або застуди у дітей).

Дітям віком від 12 років препарат застосовувати тільки за призначенням лікаря.

Застосовувати кодеїновмісні препарати при лікуванні кашлю у дітей від 12 років можливо лише під постійним медичним контролем (в умовах стаціонару) в найнижчій терапевтичній дозі (в залежності від віку) протягом найкоротшого періоду у разі неефективності лікування ненаркотичними протикашльовими засобами.

Передозування.

При передозуванні можливі: сухість шкіри та слизових оболонок, посилення побічних реакцій, порушення з боку травного тракту, підвищення внутрішньоочного тиску, головний біль, запаморочення, збудження центральної нервової системи, затримка сечі.

Загальні симптоми опіоїдної токсичності аналогічні симптомам передозування та включають сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, нудоту, блювання, запор і відсутність апетиту. У важких випадках можуть виникати симптоми порушення кровообігу і дихання, що можуть бути небезпечними для життя і дуже рідко закінчуватись летальним наслідком.

Симптоми передозування хлорфеніраміном:

з боку центральної нервової системи: седативний ефект, апное, безсоння, галюцинації, тремор, судоми, запаморочення;

з боку серцево-судинної системи: серцево-судинна недостатність, зниження артеріального тиску;

інші: дзвін у вухах, атаксія, затуманення зору, сухість у роті, розширення зіниць, припливи, гіпертермія та порушення травного тракту.

Передозування, зумовлене дією хлорфеніраміну maleату, може спричинити підвищене потовиділення, дратівливість, неспокій, сонливість, нудоту, блювання, порушення свідомості, порушення серцевого ритму, тахікардію, екстрасистолію, гіперрефлексію, підвищення артеріального тиску, судоми, кому.

При передозуванні хлорфеніраміну maleату можуть спостерігатися артроподібні симптоми: мідріаз, фотофобія, сухість шкіри та слизових оболонок, підвищення температури тіла, атонія кишечника. Пригнічення ЦНС супроводжується розладами дихання та порушеннями роботи серцево-судинної системи (зменшення частоти пульсу, зменшення артеріального тиску аж до судинної недостатності).

Лікування: промивання шлунка та очищення кишечника, призначення послаблювальних засобів. При передозуванні необхідна симптоматична терапія, при тяжкій артеріальній гіпертензії – застосування β -адреноблокаторів.

Симптоматичне лікування: не слід застосовувати стимулятори (аналептичні засоби).

Симптоми передозування кодеїном: пригнічення дихання (зниження ритму або дихального об'єму, дихання Чейна-Стокса, ціаноз), звуження зіниць, підвищена сонливість, що переходить у стан ступору чи коми, в'ялість скелетної мускулатури, холодна та липка шкіра; іноді – брадикардія та артеріальна гіпотензія.

Лікування: симптоматична терапія. Необхідно приділяти особливу увагу відновленню

правильного дихального газообміну, забезпечивши вільну прохідність дихальних шляхів та встановивши допоміжну або штучну вентиляцію легень. Специфічний антидот – налоксону гідрохлорид (внутрішньовенно), у разі необхідності вводити додаткову дозу антидоту з інтервалом у 2-3 хвилини. Надто високі концентрації кодеїну у плазмі не можна зменшити шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Побічна дія хлорфеніраміну малеату:

з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання на шкірі, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, бронхоспазм;

з боку серцево-судинної системи: зміни артеріального тиску, аритмія, відчуття прискореного серцебиття, тахікардія;

з боку системи крові: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, апластична анемія;

з боку нервової системи: седативний ефект, запаморочення, порушення координації, підвищена втомлюваність, головний біль, сплутаність свідомості, тривожність, збудження, знервованість, тремор, дратівливість, безсоння, ейфорія, парестезія, вертиго, дзвін у вухах, гострий лабіринтит, невроз, неврит, судоми, у поодиноких випадках – сонливість;

з боку травного тракту: диспептичні розлади, включаючи нудоту, блювання, діарея, закріп, біль в епігастральній ділянці;

з боку сечостатевої системи: утруднення при сечовипусканні та затримка сечі, порушення менструального циклу; імпотенція;

з боку дихальної системи: закладеність носа;

інші: сухість слизових оболонок, підвищена пітливість, світлобоязнь, порушення зору (затуманення, двоїння).

Побічна дія кодеїну фосфату:

з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк;

з боку нервової системи: седативний ефект, сонливість, сплутаність свідомості, слабкість, запаморочення, летаргія, порушення розумової та фізичної активності, боязливість, судоми, дисфорія, раптові зміни настрою, пригнічення дихання, втрата свідомості, збудження, тривожність, депресія, головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску;

з боку травного тракту: відсутність апетиту, нудота, блювання, закріп, спазм жовчовивідних шляхів, сухість у роті;

з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, включаючи ортостатичну, брадикардія, тахікардія, відчуття прискореного серцебиття, запаморочення;

з боку сечостатевої системи: спазм сфінктера сечового міхура та затримка сечовипускання,

зменшення лібідо, імпотенція;

інші: припливи, підвищена пітливість, свербіж, гіпотермія, міоз, порушення гостроти зору, диплопія, ригідність м'язів, синдром відміни.

У дітей та пацієнтів літнього віку частіше виникають антихолінергічні ефекти та парадоксальне збудження (підвищення енергійності, неспокій, нервозність).

При тривалому застосуванні у великих дозах можливий розвиток толерантності та залежності до кодеїну.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 мл у флаконі з мірним ковпачком; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Дженом Біотек Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот номер D-121, 122, 123, ЕмАйДіСі Малєгаон, Тал. Сіннар, Насік 422103, штат Махараштра, Індія.