CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HERBAPINI, (424 mg + 64 mg +3 mg)/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 g syropu zawiera:
- fosforan kodeiny (*Codeini phosphas hemihydricus*) - 0,05 g,
- wyciąg płynny z *Pinus sylvestris* L., *turiones* (pędy sosny, suche) (DER: 1:1,6) - 6,6 g, [ekstrahent: etanol 90% (v/v)],
- nalewkę z *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare, fructus* (owocu kopru włoskiego odmiany gorzkiej) (DER: 1:5) - 1 g, [ekstrahent: etanol 70% (v/v)].

Zawartość etanolu nie więcej niż 7% (m/v)
15 ml syropu zawiera 9 mg fosforanu kodeiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźnie w suchym męczącym kaszlu w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych.

Herbapini jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 3 razy na dobę 15 ml syropu.

Dzieci i młodzież
Dzieci w wieku poniżej 12 lat:
Produkt Herbapini jest przeciwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3).

Młodzież w wieku od 12 lat do 18 lat:
Nie zaleca się stosowania produktu Herbapini u młodzieży w wieku od 12 lat do 18 lat z zaburzeniami czynności układu oddechowego (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie doustne.

Czas stosowania
Nie zaleca się stosowania przez okres dłuższy niż 7 dni (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na substancje czynne lub inne opioidy, lub na rośliny z rodziny baldaszkowatych (*Apiaceae/Umbelliferae*) (anyż, kminek, seler, kolendra i koper), lub na anetol, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z astmą oskrzelową lub tendencją do skurczu oskrzeli, w ostrej niewydolności oddechowej;
- u pacjentów z przewlekłymi zaparciami;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko porażennej niedrożności jelit (ze względu na zawartość kodeiny);
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych;
- u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- w chorobach układu oddechowego przebiegających z zaleganiem gęstej wydzieliny w drzewie oskrzelowym i z utrudnionym odkrztuszaniem;
- u pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem CYP2D6;
- u pacjentów znajdujących się w stanie śpiączki;
- u pacjentów z ciężkimi zburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

Należy unikać stosowania u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub z urazem głowy (oprócz ryzyka wystąpienia depresji oddechowej i zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, może mieć wpływ na źrenice i inne reakcje organizmu istotne dla oceny neurologicznej).

Produkt Herbapini zawiera alkohol (dawka jednorazowa leku 15 ml zawiera 1,1 g etanolu) i z tego powodu nie należy go stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby, alkoholizmem, padaczką, uszkodzeniem mózgu i z chorobami psychicznymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Długotrwałe stosowanie produktu zwłaszcza w dużych dawkach, może prowadzić do uzależnienia. Z tego względu nie zaleca się stosowania przez okres dłuższy niż 7 dni i przekraczania zalecanych dawek.

Nie należy stosować u osób uzależnionych od leków i pochodnych opioidowych oraz u osób przyjmujących leki z grupy agonistów lub antagonistów morfiny.

Osoby z niewydolnością nerek, nadczynnością tarczycy, bólem brzucha, przerostem prostaty, astmą oskrzelową, chorobą obturacyjną płuc, drgawkami, urazami głowy oraz po zabiegach chirurgicznych w obrębie przewodu pokarmowego lub moczowo-płciowego przed zastosowaniem produktu powinny skontaktować się z lekarzem.

Istnieje ryzyko pobudzenia OUN i depresji podczas jednoczesnego stosowania opioidów z inhibitorami MAO i takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby - w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby nie należy stosować produktu. Kodeina może wywołać śpiączkę.

Choroba zapalna jelit - kodeina zmniejsza perystaltykę jelit, zwiększa napięcie i segmentację w jelitach i może podnosić ciśnienie okrężnicy, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania w ostrym zapaleniu jelita grubego, zapaleniu uchyłków, biegunce związanej z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego lub po operacji jelita grubego.

Pęcherzyk żółciowy i kamica żółciowa - opioidy mogą powodować skurcz dróg żółciowych. Należy unikać w zaburzeniach dróg żółciowych.

Guz chromochłonny - opioidy mogą pobudzać, przez indukcję uwalniania katecholamin, uwalnianie endogennej histaminy.

Kodeiny fosforan należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach:
- niedoczynność tarczycy
- niedoczynność kory nadnerczy, np. choroba Addisona
- niedociśnienie i wstrząs
- miastenia.

U pacjentów w podeszłym wieku metabolizm i eliminacja opioidowych leków przeciwbólowych przebiega wolniej niż u młodszych pacjentów.

Metabolizm z udziałem CYP2D6
Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub pacjent nie ma tego enzymu, nie będzie uzyskane odpowiednie działanie terapeutyczne. Z danych szacunkowych wynika, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak, jeśli u pacjenta występuje szybki lub bardzo szybki metabolizm, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet w zwykle zalecanych dawkach. U tych pacjentów następuje szybkie przekształcenie kodeiny w morfinę, co prowadzi do większych niż oczekiwane stężeń morfiny w surowicy.

Do ogólnych objawów toksyczności opioidów należą: splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą również wystąpić objawy niewydolności krążenia i depresji oddechowej, które mogą zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane szacunkowe dotyczące częstości występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Częstość występowania %
Afrykańska / Etiopska	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północno-europejska	1% - 2%

Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego
Nie zaleca się stosowania kodeina u dzieci, u których czynność oddechowa może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Czynniki te mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

Dawka 15 ml syropu Herbapini zawiera średnio 12 g sacharozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt zawiera 7% m/v etanolu (alkoholu), tzn. do 1100 mg na dawkę (15 ml), co jest równoważne 26 ml piwa, 10,8 ml wina na dawkę. Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu Herbapini ze względu na zawartość kodeiny fosforanu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:
- inhibitorami MAO (np. linezolidem, moklobemidem, selegiliną) i w okresie do 2 tygodni po ich odstawieniu.

Produkt Herbapini ze względu na zawartość kodeiny fosforanu należy stosować ostrożnie jednocześnie z:
ze względu na działania związane z układem oddechowym
- alkoholem - może nasilać działanie uspokajające i hipotensyjne lub zwiększać ryzyko depresji oddechowej;
- lekami przeciwhistaminowymi starej generacji (uspokajające) - mogą nasilać działanie uspokajające i hipotensyjne lub zwiększać ryzyko depresji oddechowej;
- lekami nasennymi i przeciwlękowymi - mogą nasilać działanie uspokajające i hipotensyjne lub zwiększać ryzyko depresji oddechowej;

ze względu na działania związane z żołądkiem i jelitami
- lekami przeciwcholinergicznymi (np. atropiną) - mogą powodować ciężkie zaparcia, które mogą doprowadzić do niedrożności jelit i(lub) zatrzymania moczu;
- metoklopramidem i domperidonem - mogą działać antagonistycznie na aktywność układu pokarmowego;
- lekami przeciwbiegunkowymi (np. loperamidem, kaolinem) - mogą nasilać wystąpienie ciężkich zaparć;

ze względu na działania związane z OUN
- lekami znieczulającymi - mogą nasilać działanie uspokajające i hipotensyjne;
- trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi - mogą nasilać działanie uspokajające;
- lekami przeciwpsychotycznymi - mogą nasilać działanie uspokajające i hipotensyjne;
- antagonistami receptorów opioidowych np. buprenorfiną, naltreksonem, naloksonem - mogą wywoływać objawy odstawienne;
- chinidyną - może obniżać działanie przeciwbólowe;
- lekami przeciwnadciśnieniowymi - może nasilać działanie hipotensyjne.

Ze względu na zawartość kodeiny fosforanu - wpływ na farmakokinetykę
- cyprofloksacyna - unikać stosowania z opioidami, ponieważ zmniejszają stężenie cyprofloksacyny w osoczu;
- rytonawir - może powodować wzrost stężenia w osoczu analgetyków opioidowych, takich jak kodeina;
- meksyletyna - może opóźniać wchłanianie meksyletyny;
- cymetydyna - hamuje metabolizm analgetyków opioidowych, powodując wzrost stężenia kodeiny we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produktu Herbapini nie należy stosować w ciąży ze względu na brak danych.

Karmienie piersią
Herbapini jest przeciwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3). W zalecanych dawkach leczniczych, kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby miały niepożądany wpływ na dziecko karmione piersią. Jednak, jeśli pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem CYP2D6, w mleku matki mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu – morfiny, i w bardzo rzadkich przypadkach mogą wywołać u dziecka objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Kodeiny fosforan
Zaburzenia układu immunologicznego
(mogą być spowodowane przez uwalnianie histaminy) - w tym wysypka, pokrzywka, świąd, trudności w oddychaniu, zwiększone pocenie się, zaczerwienienie skóry lub zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy; gorączka, powiększenie śledziony i węzłów chłonnych.

Zaburzenia endokrynologiczne
- hiperglikemia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
- anoreksja.

Zaburzenia układu nerwowego
- splątanie, senność, złe samopoczucie, zmęczenie, zawroty głowy, zmiany nastroju, omamy, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (niepokój ruchowy/pobudzenie), drgawki, depresja, bóle głowy, lub koszmary, podniesione ciśnienie wewnątrzczaszkowe, tolerancja lub uzależnienie, zaburzenia nastroju, hipotermia.

Zaburzenia oka
- zwężenie źrenic, niewyraźne lub podwójne widzenie.

Zaburzenia serca
- bradykardia, kołatanie serca, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, tachykardia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej
- depresja oddechowa przy wyższych dawkach.

Zaburzenia żołądka i jelit
- zaparcia (w tym zaparcia wynikające z długotrwałego stosowania), skurcz dróg żółciowych (może być związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych), nudności, wymioty, suchość w ustach, ból brzucha, zapalenie trzustki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
- fascykulacje lub sztywność mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
- skurcz moczowodów, efekt antydiuretyczny, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
- spadek libido i potencji, zaburzenia seksualne, zburzenia erekcji.

Regularne długotrwałe stosowanie kodeiny może prowadzić do uzależnienia i tolerancji. Odstawienie produktu może spowodować objawy niepokoju i drażliwości.

Koper włoski
Mogą wystąpić reakcje alergiczne dotyczące skóry lub układu oddechowego. Częstość nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas brak doniesień o przedawkowaniu produktu.
W razie znacznego przedawkowania syropu może wystąpić zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, depresja ośrodkowego układu nerwowego, drgawki, utrata świadomości. Podanie naloksonu znosi objawy przedawkowania kodeiny.

Objawy przedawkowania mogą nasilić się podczas jednoczesnego spożywania z alkoholem i lekami psychotropowymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy opium i ich pochodne, kodeina,
kod ATC: R05DA04

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kodeina jest lekiem opioidowym wykazującym ośrodkowe działanie przeciwkaszlowe. Działa także słabo przeciwbólowo i słabo uspokajająco.
Działanie przeciwkaszlowe fosforanu kodeiny wynika z jej depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, co powoduje ograniczenie częstotliwości występowania ataków kaszlu.
Pozostałe składniki produktu tj. wyciąg sosnowy i nalewka koprowa wykazują działanie wspomagające.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brak badań farmakokinetycznych dla produktu leczniczego.
Kodeina, jak i jej sole, jest dobrze absorbowana z przewodu pokarmowego. Maksymalny poziom w osoczu jest osiągany w ciągu jednej godziny po przyjęciu. Objętość dystrybucji po podaniu dożołądkowym i domięśniowym kodeiny wynosi odpowiednio 3,5 l/kg i 2,6 l/kg. Kodeina wiąże się w 25% z białkami w osoczu człowieka. Okres półtrwania kodeiny w osoczu wynosi 2,5 do 4 godzin. Metabolizm fosforanu kodeiny zachodzi głównie w wątrobie, gdzie ulega ona demetylacji do morfiny, N-demetylacji do norkodeiny oraz wiązaniu z glukuronianem i siarczanem. Po podaniu dożołądkowym 86% kodeiny jest wydalane w ciągu 24 godzin, głównie z moczem w postaci niezmienionej, norkodeiny, morfiny i koniugatów morfiny, oraz w niewielkich ilościach z kałem (małe ilości wydalane są do żółci).
Stwierdzono słabą resorpcję monoterpenów olejku sosnowego w przewodzie pokarmowym po spożyciu dawki przekraczającej LD_{50}. W tkance tłuszczowej kumulacji uległy głównie węglowodory monoterpenowe, które następnie były wolno metabolizowane i metabolity były wydalane przez nerki. Główne reakcje biotransformacji monoterpenów w organizmie człowieka obejmowały: uwodnienie, hydroksylację, reakcje przegrupowania oraz acetylację.
Składniki olejkowe kopru włoskiego łatwo przenikają do mleka matki i wykazują działanie wiatropędne u niemowlęcia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak badań toksykologicznych dla produktu leczniczego.
Nie stwierdzono działania mutagennego alfa-pinenu, trans-anetolu, wapnia mleczanu oraz kodeiny fosforanu. Trans-anetol nie wykazał działania karcynogennego u myszy i samców szczurów, jednak

u samic szczurów obserwowano występowanie raka wątrobowokomórkowego. Kodeina u myszy i szczurów także nie wykazała działania karcynogennego. Wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa badano wyłącznie dla kodeiny. Wyniki tych badań wskazują, że stosowanie kodeiny stwarza ryzyko dla płodu. Dane dotyczące anetolu wskazują na możliwość kontaktowego zapalenia skóry.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas fosforowy 85%
Wapnia mleczan pięciowodny
Sacharoza
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła barwnego z zakrętką polietylenową oraz miarka w tekturowym opakowaniu.
1 butelka po 116 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZECZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0077

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.01.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.10.2019 r.

SmPC zgodne z Decyzją Prezesa URPLWMiPB
nr UR/ZM/0451/19 z dn. 16.10.2019 r.