

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HEDERIX PLAN 6 mg/ml + 45 mg/ml gocce orali, soluzione  
HEDERIX PLAN adulti 40 mg + 360 mg supposte  
HEDERIX PLAN bambini 10 mg + 180 mg supposte

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### ***HEDERIX PLAN 6 mg/ml + 45 mg/ml gocce orali, soluzione***

1ml contiene:

bromidrato neutro di codeina biidrato 6 mg (pari a 5,48 mg come sale anidro), edera helix estratto fluido 1:1 (titolo espresso in ederagenina  $\geq$  4 mg/g) 45 mg.

Eccipiente con effetti noti: metile para-idrossibenzoato.

#### ***HEDERIX PLAN adulti 40 mg + 360 mg supposte***

1 supposta da g 2,60 contiene:

bromidrato neutro di codeina biidrato 40 mg (pari a 36,54 mg come sale anidro), edera helix estratto fluido 1:1 (titolo espresso in ederagenina  $\geq$  4 mg/g) 360 mg.

#### ***HEDERIX PLAN bambini 10 mg + 180 mg supposte*** 1 supposta da g 1,60 contiene:

bromidrato neutro di codeina biidrato 10 mg (pari a 9,13 mg come sale anidro), edera helix estratto fluido 1:1 (titolo espresso in ederagenina  $\geq$  4 mg/g) 180 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Supposte.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sedativo della tosse.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### ***HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione:***

##### Posologia

*Adulti*: da 6 a 15 gocce, quattro volte al giorno o sotto prescrizione del medico.

##### *Popolazione pediatrica*

Bambini di età inferiore a 12 anni:

HEDERIX PLAN è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Bambini di età compresa tra 12 e 18 anni:

Bambini sopra i 12 anni: da 4 a 10 gocce, quattro volte al giorno, secondo l'età o sotto prescrizione del medico.

HEDERIX PLAN non è raccomandato per l'uso nei bambini di età compresa tra 12 e 18 anni con funzione respiratoria compromessa (vedere paragrafo 4.4).

**HEDERIX PLAN adulti supposte:** da 1 a 2 supposte al giorno o sotto prescrizione del medico.

**HEDERIX PLAN bambini supposte:** sopra i 12 anni, da 1 a 2 supposte al giorno o sotto prescrizione del medico.

Bambini di età inferiore a 12 anni:

HEDERIX PLAN è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Bambini di età compresa tra 12 e 18 anni:

HEDERIX PLAN non è raccomandato per l'uso nei bambini di età compresa tra 12 e 18 anni con funzione respiratoria compromessa (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, verso gli alcaloidi dell'oppio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Insufficienza epatocellulare grave;
- Insufficienza respiratoria;
- Stipsi ostinata;
- Nei bambini di età inferiore a 12 anni, a causa di un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita;
- Nelle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- Nei pazienti per i quali è noto che sono metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Attenersi con scrupolo alle dosi consigliate. Durante la terapia è sconsigliabile l'assunzione di alcool. Non somministrare a stomaco vuoto.

#### Metabolismo del CYP2D6

La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, il suo metabolita attivo. Se un paziente ha una carenza o una totale mancanza di questo enzima, non si otterrà un adeguato effetto terapeutico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza.

Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore estensivo o ultra-rapido, vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi, anche alle dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono rapidamente la codeina in morfina, generando dei livelli sierici di morfina più elevati del previsto.

I sintomi generali della tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respirazione superficiale, pupilla miotica, nausea, vomito, costipazione e inappetenza. Nei casi gravi, possono manifestarsi sintomi di depressione respiratoria e circolatoria, che possono essere pericolosi per la vita e, molto raramente, fatali.

Di seguito vengono riepilogate le stime della prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/etiope	29%
Afroamericana	3.4%-6.5%
Asiatica	1.2%-2%
Caucasica	3.6%-6.5%
Greca	6.0%
Ungherese	1.9%
Nord-europea	1%-2%

#### Bambini con funzione respiratoria compromessa

La codeina non è raccomandata per l'uso in bambini nei quali vi è una potenziale compromissione della funzione respiratoria, inclusi disturbi neuromuscolari, condizioni respiratorie o cardiache gravi, infezioni epatiche o del tratto respiratorio superiore, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da morfina.

**HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione, contiene metile para-idrossibenzoato.** Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non somministrare durante o nelle due settimane successive al trattamento con inibitori delle monoaminossidasi. Gli effetti degli alcaloidi dell'oppio sul sistema nervoso centrale sono potenziati da altri farmaci depressori come i sedativi, i tranquillanti, gli antistaminici e dall'alcool.

#### **4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento**

Durante la gravidanza il prodotto va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

HEDERIX PLAN è controindicato nelle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

A dosi terapeutiche normali, la codeina e il suo metabolita attivo possono essere presenti nel latte materno a dosi molto basse ed è improbabile che possano influenzare negativamente il lattante. Tuttavia, se la paziente è una metabolizzatrice ultra-rapida del CYP2D6, nel latte materno possono essere presenti livelli più elevati del metabolita attivo, la morfina, che molto raramente possono provocare sintomi di tossicità da oppioidi nel neonato che possono essere fatali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

HEDERIX PLAN può causare sonnolenza, di ciò devono essere avvertiti coloro che devono condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti più comuni possono essere rappresentati da sedazione e sonnolenza, da disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e stipsi. Occasionalmente sono state descritte cefalea, vertigini, astenia, agitazione specie nelle persone anziane.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio possono comparire segni di depressione nervosa e della funzione respiratoria e cardiocircolatoria. In tale evenienza adottare le misure generali del caso.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse (alcaloidi dell'oppio e suoi derivati), codice ATC: R05DA04

### Meccanismo d'azione

La specialità medicinale HEDERIX PLAN fonda la sua azione terapeutica sulla presenza di due principi attivi: bromidrato neutro di codeina biidrato ed estratto fluido di edera helix, titolato in ederagenina.

Codeina: alcaloide naturale dell'oppio, interagisce con i recettori degli oppiacei del S.N.C. e della periferia nervosa.

L'azione antitussiva è la caratteristica farmacodinamica terapeuticamente più interessante della codeina e si attua per intervento sulle vie neuronali centrali (bulbari) del riflesso della tosse. Per la sua efficacia antitussiva, la codeina è il farmaco di riferimento per lo studio di ogni altro farmaco sperimentato a tale scopo.

L'edera helix sotto forma di estratto fluido, ottenuto dalle foglie e dai rami, svolge azione antitussiva complementare. Tale associazione non modifica la tossicità della codeina, ma ne potenzia l'attività antitosse.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La codeina viene rapidamente assorbita dal tratto gastroenterico, il picco ematico terapeuticamente attivo viene raggiunto dopo due ore dalla somministrazione e resiste per 4 – 6 ore. Presenta una emivita plasmatica di circa 2 ore ed è escreta dal rene pressoché completamente nelle 4 ore.

### Gruppi speciali di pazienti

#### Metabolizzatori lenti ed ultrarapidi dell'enzima CYP2D6

La codeina è metabolizzata principalmente tramite glucuroconiugazione, ma attraverso una via metabolica minore, quale, l'O-demetilazione, essa viene convertita in morfina. Questa trasformazione metabolica è catalizzata dall'enzima CYP2D6. Circa il 7% della popolazione di origine caucasica presenta un deficit dell'enzima CYP2D6 dovuto a variazione genetica. Questi soggetti sono detti metabolizzatori lenti e possono non beneficiare dell'effetto terapeutico atteso poiché incapaci di trasformare la codeina nel suo metabolita attivo morfina.

Viceversa circa il 5.5% della popolazione in Europa occidentale è costituito da metabolizzatori ultra-rapidi. Questi soggetti presentano uno o più duplicati del gene CYP2D6 e quindi possono presentare concentrazioni più alte di morfina nel sangue con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse (vedi anche paragrafi 4.4 e 4.6).

L'esistenza di metabolizzatori ultra-rapidi va considerata con particolare attenzione nel caso di pazienti con insufficienza renale nei quali si potrebbe verificare un aumento della concentrazione del metabolita attivo morfina-6-glucoronide.

La variazione genetica relativa all'enzima CYP2D6 può essere accertata dal test di tipizzazione genetica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nell'animale da esperimento è ben evidente la bassa tossicità acuta della codeina. La somministrazione per via orale nel topo di dosi fino a 75 mg/Kg di codeina bromidrato, non hanno provocato alcuna sintomatologia tossica. La DL50 della codeina bromidrato è di circa 300mg/Kg nel topo per via orale.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione***

Polisorbato 20, metile para-idrossibenzoato, acqua depurata.

#### ***HEDERIX PLAN adulti supposte***

Trigliceridi saturi a catena media.

#### ***HEDERIX PLAN bambini supposte***

Trigliceridi saturi a catena media

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche dell' HEDERIX PLAN verso altri composti.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

#### ***HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione***

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### ***HEDERIX PLAN adulti supposte e HEDERIX PLAN bambini supposte***

Proteggere dalle fonti di calore.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### ***HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione***

Flacone in vetro giallo farmaceutico da 30 ml, con chiusura a prova di bambino.

#### ***HEDERIX PLAN adulti supposte***

N° 10 alveoli in PVC bianco opaco.

#### ***HEDERIX PLAN bambini supposte***

N° 10 alveoli in PVC bianco opaco.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

***HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione*** Agitare prima dell'uso.

***HEDERIX PLAN adulti supposte e HEDERIX PLAN bambini supposte*** Nessuna istruzione particolare

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. – Via Cavour, 70 – 27035 Mede (PV).

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

*HEDERIX PLAN gocce orali, soluzione* : A.I.C. 007645056

*HEDERIX PLAN adulti supposte*: A.I.C. 007645082

*HEDERIX PLAN bambini supposte*: A.I.C. 007645070

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/10/1991

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO