**เอกสารกำกับยาเสพติดให้โทษให้โทษในประเภท 3**

 **Codeine ผสมกับ Promethazine Syrup (ยาน้ำโคเดอีนผสมกับโพรเมทาซีน)**

**(codeine phosphate 9 mg + promethazine HCl 3.6 mg / 5 ml ,**

**codeine phosphate 9 mg + promethazine HCl 4 mg / 5 ml)**

**ชื่อตำรับ** …………………………………………………………………………………………………………………………………………

**ส่วนประกอบ (ตัวยาสำคัญและตัวยาอื่นอันเป็นส่วนประกอบที่สำคัญ ต่อหน่วย)** ……………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

**ลักษณะของตำรับ** ……………………………………………………………………………………………………………………………

**คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา**

 **เภสัชพลศาสตร์**

 **Codeine**

 เป็นยาในกลุ่ม opioid agonist ออกฤทธิ์โดยจับกับ mu (µ) receptors ซึ่งกระจายอยู่ในบริเวณสมองและไขสันหลัง

 **Promethazine**

 ออกฤทธิ์โดยขัดขวาง postsynaptic mesolimbic dopaminergic receptors ในสมอง, มี alpha-adrenergic blocking effect และ กดการหลั่ง hypothalamic และ hypophyseal hormones, แย่งกับ histamine ในการจับ H1 receptors, ลดการกระตุ้น brainstem reticular system

 **เภสัชจลนศาสตร์**

 **Codeine**

 ยาถูกดูดซึมได้ในทางเดินอาหาร ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 30-45 นาทีและช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์สูงสุดประมาณ 1-2 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์แก้ไอ 4-6 ชั่วโมง มีค่า half-life ประมาณ 2.5-4 ชั่วโมง ยาถูกแปลงสภาพที่ตับโดย enzyme CYP2D6 ผ่านกระบวนการ demethylationได้ metabolite คือ morphine ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาอาการปวด และยาถูกขับออกทางไตในรูป codeine, codeine-6-glucuronide, morphine และ morphine-6-glucuronide

 **Promethazine**

ยาถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร ระยะเวลาการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง ยาถูกแปลงสภาพที่ตับ มีค่า half-life ประมาณ 7-14 ชั่วโมง และถูกกำจัดออกทางไต

**สรรพคุณหรือข้อบ่งใช้**

 บรรเทาอาการไออย่างรุนแรงที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจส่วนต้นอันเนื่องจากภูมิแพ้หรือโรคหวัดร่วมด้วย

**ขนาดการใช้และวิธีใช้**

 ผู้ใหญ่และเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไป : รับประทานครั้งละ 1-2 ช้อนชา วันละ 2 - 3 ครั้ง

 ขนาดสูงสุดของ codeine phosphateที่ได้รับใน 1 วันไม่เกิน 120 มิลลิกรัม ในผู้ใหญ่

**คำเตือน อาจเสพติดและให้โทษ ไม่ควรใช้ติดต่อกันเกิน 7 วัน**

### คำเตือนหรือข้อควรระวังการใช้

 (ก) คำเตือน

 (1) ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้

 (2) ห้ามดื่มสุราหรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ ในระหว่างการใช้ยานี้
 (3) ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกดการหายใจ ผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบทางเดินหายใจบกพร่องอย่างรุนแรง หรือ

 ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด

 (4) ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการบาดเจ็บที่ศีรษะ ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงหรือภาวะความดันใน

 ช่องไขสันหลังสูง

 (5) ห้ามใช้ในผู้ป่วยลำไส้ไม่ทำงาน (paralytic ileus) หรือผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบอย่างรุนแรง (severe

 inflammatory bowel disease)

 (6) ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายที่มีสาเหตุจากโรคปอดเรื้อรัง หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ

 (7) ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการสั่นเพ้อเหตุขาดสุรา (delirium tremens)

 (8) ห้ามใช้ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดระบบทางเดินน้ำดี หรือผู้ป่วยที่คาดว่าจะต้องได้รับการผ่าตัดช่องท้อง

 (9) ห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี

 (10) ห้ามใช้ยา Codeine ในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีที่ได้รับการผ่าตัดต่อมทอนซิล (tonsillectomy) และ

 การผ่าตัดต่อมอะดีนอยด์ (adenoidectomy)

 หากจำเป็นต้องใช้ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

 (ข) ข้อควรระวังการใช้เป็นพิเศษ

 (1) สตรีมีครรภ์ สตรีระยะให้นมบุตร เด็ก และผู้สูงอายุ

 (2) ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง

 (3) ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์หรือต่อมหมวกไต

 (4) ผู้ป่วยที่มีภาวะอุดกั้นที่ส่วนคอกระเพาะปัสสาวะ (bladder neck obstruction)

 (5) ผู้ป่วยที่มีอาการตีบแคบของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นเนื่องจากแผลในทางเดินอาหาร

 (6) ผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคที่ระบบทางเดินหายใจทำงานบกพร่อง ผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมปิด โรคต่อมลูกหมากโต

 โรคดีซ่าน โรคพิษสุราเรื้อรัง โรคลมชัก หรือโรคทางจิตเวช เช่น โรคจิต โรคอารมณ์ซึมเศร้า

 (7) ผู้ที่มีประวัติการติดยาหรือสารเสพติด

 (ค) ข้อควรระวังการใช้ทั่วไป

 (1) ผู้ที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มโอปิออยด์ (opioids) หรือยากลุ่มฟีโนไทอาซีน (phenothiazines)

 (2) ผู้ที่มีภาวะกดไขกระดูก (bone marrow depression) เนื่องจากพบรายงานการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว

 น้อยเกิน (leukopenia) และภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (agranulocytosis)

 (3) ใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง

 (4) ยานี้อาจทำให้ง่วงซึมจึงไม่ควรขับขี่ยานพาหนะ ทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลหรือทำงานที่เสี่ยงอันตราย

 (5) ยานี้อาจทำให้ความดันเลือดต่ำ กดการหายใจ หัวใจเต้นช้าลง หรือหัวใจหยุดเต้น (asystole)

 (6) ยานี้อาจทำให้เกิดผื่น คัน ซึมเศร้า หรืออารมณ์ละเหี่ย (dysphoria)

 (7) ยานี้อาจเพิ่มความดันในช่องไขสันหลัง

 (8) ยานี้อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้อแข็งเกร็งผิดปกติได้

 (9) ยานี้อาจทำให้เกิด neuroleptic malignant syndrome (NMS)

 (10) ยานี้อาจทำให้เกิดดีซ่านจากภาวะน้ำดีคั่ง (cholestatic jaundice)

 (11) การใช้ยาโคเดอีน (codeine) ถึงแม้จะใช้ในขนาดรักษา ยาจะถูกเปลี่ยนเป็นมอร์ฟีน (morphine) ซึ่ง

 มีฤทธิ์กดการหายใจได้มากในผู้ป่วยที่มีเอ็นไซม์ CYP2D6 ทำงานอย่างมีประสิทธิภาพสูงมาก

 (12) หากใช้ยานี้ติดต่อกันนานอาจทำให้ดื้อยาและเสพติดได้ ไม่ควรใช้ติดต่อกันนาน นอกจากแพทย์สั่ง

 หากใช้เป็นประจำควรปรึกษาแพทย์ก่อนหยุดใช้เพราะอาจเกิดกลุ่มอาการขาดยา

 (13) ควรพบแพทย์หากมีไข้ ผื่นขึ้น ปวดศีรษะต่อเนื่อง เจ็บคอร่วมกับอาการไอ หรือใช้ยาเกิน 7 วันแล้ว

 อาการไอยังไม่ดีขึ้น

 (14) เมื่ออาการไอทุเลาควรหยุดใช้ยานี้

**ปฏิกิริยาระหว่างยา**

ระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา หากให้ยานี้ร่วมกับ

1. แอลกอฮอล์ หรือยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น barbiturates, benzodiazepines,

 antipsychotics, antidepressants และ sedating antihistamines เป็นต้น เพราะจะเสริมฤทธิ์กดระบบ

 ประสาทส่วนกลาง กดการหายใจและความดันเลือดลดต่ำลงได้

2. ยากลุ่ม anticholinergics หรือยาอื่นที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น belladonna, scopolamine,

 disopyramide และ orphenadrine เป็นต้น เนื่องจากอาการข้างเคียงจากยา codeine จะเพิ่มขึ้น เกิด

 อาการท้องผูกรุนแรงขึ้น ลำไส้ไม่ทำงาน และเกิดปัสสาวะคั่งได้

3. ยาลดความดันเลือด เนื่องจากจะส่งผลให้เกิดภาวะ orthostatic hypotension ได้

4. prokinetic drugs เพราะ codeine อาจทำให้เกิดการต้านฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ในการเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้

5. ยาแก้ปวดตัวอื่นในกลุ่ม opioid agonists หรือ opioid partial agonists ร่วมกันตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไปเพราะอาจ

 ส่งผลทำให้กดระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มขึ้น กดการหายใจ และ ความดันเลือดลดต่ำลงได้

6. ยาแก้ปวดในกลุ่ม mixed agonist-antagonists เช่น pentazocine, nalbuphine เนื่องจากยากลุ่มนี้จะ

 ต้านฤทธิ์แก้ปวดของ codeine

7. lidocaine เพราะอาจเสริมฤทธิ์ codeine ด้านกดการหายใจหรือสูญเสียการรับรู้

8. levodopa เพราะอาจไปยับยั้ง antiparkinsonian effects ของ levodopa

**อาการไม่พึงประสงค์**

ระบบประสาท

 ง่วงซึม เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ มึนงง สับสน ภาวะวิตกกังวล อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ ภาวะกายใจไม่สงบ ชัก

 ความดันในช่องไขสันหลังสูงขึ้น neuroleptic malignant syndrome

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

 อาจเกิดอาการหน้าแดง อ่อนเพลียจนรู้สึกเหมือนจะเป็นลม ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า

ระบบหายใจ

 อาการหายใจลำบาก ภาวะกดการหายใจ และหยุดหายใจ

ระบบทางเดินอาหาร

 ปากแห้ง ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท่อน้ำดีหดเกร็ง ดีซ่าน

ระบบทางเดินปัสสาวะ

 ปัสสาวะคั่ง ถ่ายปัสสาวะลำบาก ภาวะปัสสาวะน้อย ท่อไตหดเกร็ง

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

 กล้ามเนื้อหดเกร็ง กล้ามเนื้อกระตุก

ผิวหนังและปฏิกิริยาแพ้

 ผื่น คัน ลมพิษ มีเหงื่อออกมากผิดปกติ angioedema

ตา

รูม่านตาหด

**การได้รับยาเกินขนาด**

**การได้รับ codeine เกินขนาด**

**อาการและอาการแสดงของการได้รับ codeine เกินขนาด**

 ง่วงซึม รูม่านตาหดเล็ก เวียนศีรษะ สับสน มึนงง กังวล ไม่รู้สึกตัว ชัก ผิวหนังเย็นชื้น เป็นไข้ ความดันเลือดต่ำ จังหวะการเต้นของหัวใจช้าลง หายใจช้าและลึก หรือหยุดหายใจ

**การรักษาการได้รับ codeine เกินขนาด**

 **ลดการดูดซึมยา** โดยทำให้อาเจียน หรือ ล้างท้อง

 **ให้การรักษาตามอาการร่วมกับให้ specific antidote**โดยให้สารต้านฤทธิ์ opioid ได้แก่ naloxone ทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ ต้องเฝ้าระวังติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจาก naloxone มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ควรเฝ้าระวังการหายใจ ชีพจร และความดันเลือดของผู้ป่วย

#### การเก็บรักษาและอายุการใช้ยา …………………………………………………………………………………………………………………

…………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

**รูปแบบและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย** …………………………………………………………………………………………………………

…………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

**ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต** ………………………………………………………………………………………………………………………………

…………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………**วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร** ………………………………………………………………………………………………………………

…………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………