

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CODEINĂ FOSFAT LPH 15 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fosfat de codeină hemihidrat 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 54,82 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate neacoperite, de culoare albă sau aproape albă, lenticulare, având gravată pe una dintre fețe o linie mediană, cu diametrul de 7 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Dureri de intensitate ușoară până la moderată, ca analgezic.

Codeina este indicată la pacienți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie).

- Tratament simptomatic în caz de tuse iritativă neproductivă sau diaree.

4.2 Doze și mod de administrare

În cazul tratamentului pe termen lung, raportul beneficiu- risc trebuie evaluat periodic de către medicul prescriptor.

Doze

Codeina trebuie utilizată în doza minimă eficientă și pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Această doză poate fi administrată până la de 4 ori pe zi, la intervale de minimum 6 ore. Doza zilnică maximă de codeină nu trebuie să depășească 240 mg.

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține ameliorarea eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic.

Analgezie

Adulți : 30-60 mg la fiecare 6 ore, până la doza maximă zilnică de 240 mg.

Efectul analgezic nu se îmbunătățește prin creșterea dozei la valori mai mari decât cele recomandate.

Vârstnici : Doza trebuie redusă la pacienții vârstnici cu afectare hepatică sau renală.

Copii și adolescenți:

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani:

Doza de codeină recomandată la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste trebuie să fie de 30-60 mg, la 6 ore; dacă este necesar, administrarea se poate repeta până la doza maximă de 240 mg codeină pe zi. Doza este determinată în funcție de greutatea corporală (0,5-1 mg/kg)

Copii cu vârsta sub 12 ani :

Codeina nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Diaree

Adulți și adolescenți peste 12 ani: doza recomandată este de 15-60 mg de trei sau patru ori pe zi.

Vârstnici : Doza trebuie redusă la pacienții vârstnici cu afectare hepatică sau renală.

Copii cu vârsta sub 12 ani :

Codeina nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 12 ani(vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tuse uscată iritativă

Adulți: doza recomandată este de 15-30 mg de trei sau patru ori pe zi.

Vârstnici : Doza trebuie redusă la pacienții vârstnici cu afectare hepatică sau renală.

Copii și adolescenți:

Copiii cu vârsta mai mică de 12 ani:

Codeina este contraindicată la copii cu vârsta sub 12 ani pentru tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii(vezi pct. 4.3).

Copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani

Codeina nu trebuie utilizată la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani cu funcție respiratorie compromisă pentru tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte opioide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență respiratorie acută;
- Afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii – de ex. emfizem;
- Astm bronșic – opioidele nu trebuie administrate în timpul crizelor de astm;
- Insuficiență hepatică;
- Traumatisme craniene sau stări în care presiunea intracraniană este crescută;
- Alcoolism acut;
- Risc de ileus paralytic;

- La toți copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4);
- La copiii cu vârsta sub 12 ani pentru tratamentul simptomatic al tusei și/sau răcelii¹ din cauza unui risc crescut de a dezvolta reacții adverse grave și care pun viața în pericol;
- La femei în timpul alăptării (vezi pct. 4.6);
- La pacienții cunoscuți ca fiind metabolizatori ultra-rapizi ai CYP2D6.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Codeina fosfat trebuie utilizată cu prudență în următoarele situații :

- Datorită conținutului în lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
- Datorită riscului de stimulare sau deprimare a SNC la utilizare concomitentă a opioidelor cu IMAO, asocierea acestora nu este recomandată (vezi pct. 4.5).
- Administrarea codeinei trebuie evitată în cazul insuficienței hepatice severe, deoarece poate precipita coma.
- Insuficiență renală.
- Hipotiroidism.
- Afecțiuni inflamatorii ale intestinului – codeina reduce peristaltismul, crește tonusul și fragmentarea la nivelul intestinului și poate crește presiunea în colon; de aceea trebuie utilizată cu prudență în diverticuloză, colită acută, diaree asociată colitei pseudomembranoase sau după intervenții chirurgicale pe intestin.
- Convulsii – codeina le poate induce sau exacerba.
- Abuz sau dependență medicamentoasă (inclusiv alcoolism).
- Calculi biliari sau alte afecțiuni biliare – derivații opioizi trebuie evitați în acest caz deoarece produc contracție biliară.
- Intervenții chirurgicale la nivel gastro-intestinal – opioidele vor fi utilizate cu prudență după operații recente deoarece pot afecta motilitatea gastro-intestinală.
- Intervenții chirurgicale pe tractul urinar – după intervenții recente, pacienții pot fi mai predispuși la retenție urinară provocată de spasmul sfîncterului uretral sau constipație, cauzate de codeină.
- Feocromocitom - opioidele pot stimula eliberarea de catecolamine prin inducerea eliberării histaminei endogene.
- Hipertrofie de prostată.
- Insuficiență corticosuprarenală, de ex. boala Addison.
- Hipotensiune și stări de șoc.
- Miastenia gravis.
- Funcție respiratorie redusă sau antecedente de astm.

- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienții vârstnici pot metaboliza și elimina analgezicele opioide mai lent decât cei tineri (vezi pct. 4.2).
- Raportul beneficiu-risc în cazul tratamentului pe termen lung trebuie evaluat periodic de către medicul prescriptor.

Metabolizare CYP2D6

Codeina este metabolizată de către enzima CYP2D6 hepatică în metabolitul său activ, morfina. Dacă un pacient are deficit al acestei enzime sau dacă aceasta îi lipsește complet, efectul analgezic așteptat nu va fi obținut. La ora actuală este estimat că 7% din populația caucaziană are un asemenea deficit. Dacă pacientul este un metabolizator rapid sau ultrarapid există un risc crescut de a dezvolta efecte secundare de toxicitate opioidică, chiar și la doze terapeutice. Acești pacienți convertesc rapid codeina în morfină, și au niveluri serice mai ridicate de morfină decât cele așteptate. Simptomele generale ale toxicității opioide sunt confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsătură, constipație și inapetență. În cazurile severe pot apărea depresie circulatorie sau respiratorie, care pot amenința viața și foarte rar pot fi fatale.

În următorul tabel sunt summarize prevalențele metabolizatorilor ultra-rapizi:

Populație	Prevalență %
Africană/Etiopiană	29%
Afroamericană	3.4% to 6.5%
Asiatică	1.2% to 2%
Caucaziană	3.6% to 6.5%
Greacă	6.0%
Maghiară	1.9%
Nord-europeană	1%-2%

Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat raportări în publicații despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3). Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvat; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau, fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.

Copii și adolescenți cu funcție respiratorie compromisă

Codeina nu este recomandată la copii și adolescenți cu funcție respiratorie compromisă, inclusiv tulburări neuro-musculare, afecțiuni cardiace și respiratorii severe, infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, traumatisme multiple sau intervenții chirurgicale extensive. Aceste condiții pot agrava simptomele toxicității morfinice.

Sportivi

Codeina figurează pe lista substanțelor dopante (este interzisă la sportivi).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.4)

- Inhibitori de monoaminooxidază IMAO (de ex. linezolid, moclobemid, selegilină), datorită riscului posibil de stimulare sau deprimare. Codeina nu se administrează în timpul tratamentului cu IMAO și timp de două săptămâni după întreruperea administrării IMAO.

Asocieri care necesită precauții

- la nivel respirator

- Alcool, antihistaminice sedative – potențează efectul sedativ și hipotensor, cresc riscul de deprimare respiratorie.
- Hipnotice și anxiolitice - potențează efectul sedativ, cresc riscul de deprimare respiratorie.
- *la nivel gastro-intestinal*
- Anticolinergice (de ex. atropină) – risc de constipație severă ce poate duce la ileus paralytic și/sau retenție urinară.
- Metoclopramid și domperidonă – antagonizează efectul asupra activității gastro-intestinale.
- Antidiareice (de ex. loperamid, caolin) – risc crescut de constipație severă.
- *la nivel SNC*
- Anestezice, antipsihotice – potențează efectul sedativ și hipotensor.
- Antidepresive triciclice - potențează efectul sedativ.
- Antagoniști morfینici, de ex. buprenorfina, naltrexonă, naloxonă – pot declanșa sindromul de abstenență.
- Chinidină – reduce efectul analgezic.
- Medicamente antihipertensive – potențează efectul hipotensor.

Interacțiuni farmacocinetice

- Ciprofloxacina – premedicația cu opioide trebuie evitată deoarece acestea reduc concentrația plasmatică a ciprofloxacinei.
- Ritonavir poate crește nivelele plasmatice ale analgezicelor opioide de tipul codeinei.
- Mexiletina – absorbția mexiletinei poate fi întârziată.
- Cimetidina inhibă metabolismul analgezicelor opioide și crește concentrația plasmatică a codeinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La evaluarea raportului beneficiu-risc trebuie ținut cont de faptul că derivații opioizi traversează bariera placentară. Studiile la animale au demonstrat întârzierea osificării la șoareci și resorbție crescută la șobolani. Utilizarea cronică a codeinei de către mamă poate determina dependență fizică la făt și sindrom de abstenență la nou-născut. În timpul travaliului derivații opioizi pătrund în circulația fetală și pot provoca deprese respiratorie la nou-născut. Malformațiile respiratorii la nou-născuți pot fi asociate cu expunerea la codeină în timpul sarcinii. Pe perioada travaliului, pot să apară stază gastrică și risc de pneumonie de inhalație la mamă. Administrarea trebuie evitată spre sfârșitul travaliului și în timpul delivrenței unui prematur.

Alăptarea

Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). La dozele terapeutice obișnuite, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în lapte în doze foarte mici și este puțin probabil să provoace efecte negative la sugarul alăptat. Cu toate acestea, dacă pacienta este un metabolizator ultra-rapid CYP2D6, concentrații mai mari ale metabolitului activ, morfina, pot fi prezente în lapte și, în cazuri foarte rare, pot determina la sugar simptome de toxicitate la opioide, care pot fi letale.

Dacă apar semne de toxicitate ale opioidelor la mamă sau la făt, administrarea oricărui produs ce conține codeină trebuie întreruptă și se va prescrie un tratament analgezic neopioid alternativ. În cazuri grave, se va avea în vedere prescrierea de naloxonă pentru a contracara efectele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Codeina poate afecta abilitățile fizice și psihice necesare în cazul activităților care implică un anumit factor de risc, cum ar fi conducerea vehiculelor și manevrarea utilajelor. Pot să apară confuzie, somnolență, amețală, halucinații, vedere dublă sau neclară, convulsii. Efectele alcoolului sunt potențate la asocierea cu codeină. Pacienții care prezintă manifestările de mai sus nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar (pot fi cauzate de eliberarea de histamină)

Frecvente: prurit, urticarie.

Mai puțin frecvente: eritem facial tranzitor.

Cu frecvență necunoscută: erupție tranzitorie, transpirație abundentă.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, cefalee.

Mai puțin frecvente: confuzie, amețeală, vertij, stimulare SNC (agitație/incapacitate de a sta liniștit), schimbări ale poziției, halucinații, coșmaruri, toleranță sau dependență, hipotermie, indispoziție, oboseală.

Rare: convulsii, creșterea presiunii intracraniene.

Cu frecvență necunoscută: depresie, disforie.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: mioză, vedere dublă sau încețoșată.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: bradicardie, palpitații, hipotensiune arterială.

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune ortostatică, tahicardie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, deprimare respiratorie (la doze mai mari), edem pulmonar.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: constipație (forme mai severe la utilizarea pe termen lung), greață, vărsături.

Mai puțin frecvente: spasme la nivelul căilor biliare, xerostomie, dureri abdominale, ileus paralytic.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: rigiditate musculară.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: spasme ureterale, retenție urinară.

Cu frecvență necunoscută : efect antidiuretic.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Cu frecvență necunoscută : reducerea libidoului și a potenței.

Sindromul de abținere

Întreruperea bruscă a tratamentului cu codeină poate favoriza instalarea sindromului de abținere. Simptomele pot include tremor, insomnie, agitație, iritabilitate, anxietate, depresie, anorexie, greață, vărsături, diaree, transpirații, lăcrimare, rinoree, strănut, căscat, piloerecție, midriază, slăbiciune, pirexie, crampe musculare, deshidratare și creșterea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a frecvenței respiratorii.

Toleranța diminuează rapid după o perioadă de abținere, astfel încât o doză tolerată anterior poate deveni letală.

Tratamentul cronic cu codeină duce la dependență și toleranță. La întreruperea tratamentului pot să apară agitație și iritabilitate.

Uneori, cefaleea se poate intensifica dacă se utilizează analgezic pe termen lung.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Efectele supradozării sunt potențate de asocierea cu ingestia de alcool sau de medicamente psihotrope.

Simptome

Poate să apară deprimare SNC, inclusiv deprimare respiratorie, care nu devin severe decât în cazul asocierii cu alte medicamente sedative, inclusiv alcool, sau la doze foarte mari. Pupilele pot fi punctiforme; greața și vărsăturile sunt frecvente. Uneori pot să apară hipotensiune și tahicardie.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și de susținere, cu permeabilizarea căilor respiratorii și urmărirea semnelor vitale până la stabilizare. Pentru supradozare cu peste 350 mg la adult sau peste 5 mg/kg la copil, se va lua în considerare administrarea de cărbune activat în mai puțin de o oră de la ingestie.

Dacă sunt prezente coma sau deprimarea respiratorie se va administra naloxonă. Naloxona este un antagonist competitiv cu timp de înjumătățire mare; poate fi necesară administrarea repetată a antidotului în cazul supradozajului sever. Pacientul trebuie urmărit cel puțin 4 ore după ingestie sau chiar până la 8 ore în cazul supradozajului cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitusive, exclusiv combinații cu expectorante, alcaloizi de opiu și derivați, cod ATC: R05DA04

Codeina este un analgezic cu utilizare similară morfinei dar mai puțin potent ca analgezic decât aceasta și cu efect ușor sedativ. Se utilizează și pentru acțiunea antitusivă și antidiareică.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi μ , cu toate că are afinitate scăzută pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asociere cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, codeina și sărurile ei sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal; concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră de la administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică al codeinei este de 3 până la 4 ore iar raportul potenței analgezice la administrare orală/intramusculară este de aproximativ 1:1,5. Codeina este metabolizată în ficat unde suferă O- și N-demetilare pentru a forma morfina și norcodeina. Împreună cu metaboliții săi, este eliminată în principal prin rinichi, predominant sub formă de glucuronoconjugăți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din Al/PVC a 20 comprimate
Cutie cu 100 blistere din Al/PVC a câte 20 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44B, Sector 3, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6872/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2016.