

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Codeină Fosfat MCC 15 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fosfat de codeină hemihidrat 15 mg .  
Excipient: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 85,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, de culoare albă, plate, cu diametrul de 7mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Codeina este indicată la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani ca tratament simptomatic al:

-tusei iritative neproductive;

- durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie) .

Codeina este indicată la adulți ca tratament simptomatic al cazurilor selecționate de diaree.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

*Tratamentul tusei*

##### Adulți

Doza de codeină recomandată la adulți trebuie să fie de 15 – 30 mg fosfat de codeină hemihidrat de 3 – 4 ori pe zi.

##### 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 15 – 30 mg fosfat de codeină hemihidrat de 3 – 4 ori pe zi.

##### 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).

##### Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, procesele de metabolizare și epurare sunt mai lente decât la adulții tineri. De aceea sunt necesare doze mai mici de codeină sau intervale mai mari între dozele administrate decât cele recomandate în mod obișnuit la adulții tineri.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Dozele trebuie ajustate în funcție de gradul insuficienței (vezi pct.4.4)

#### *Ameliorarea durerii*

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 readreseze medicului.

#### Adulți

Doza de codeină recomandată la adulți trebuie să fie de 30-60 mg fosfat de codeină hemihidrat la 6 ore; dacă este necesar, administrarea se poate repeta până la doza maximă de 240 mg codeină pe zi.

#### 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 30-60mg fosfat de codeină hemihidrat 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 copiii 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).

#### Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, procesele de metabolizare și epurare sunt mai lente decât la adulții tineri. De aceea sunt necesare doze mai mici de codeină sau intervale mai mari între dozele administrate decât cele recomandate în mod obișnuit la adulții tineri.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Dozele trebuie ajustate în funcție de gradul insuficienței (vezi pct.4.4).

#### *Tratamentul diareei*

#### Adulți

Doza de codeină recomandată la adulți trebuie să fie de 15 mg fosfat de codeină hemihidrat de 3 – 4 ori pe zi.

#### Copii și adolescenți

Codeina nu se recomandă pentru administrare la aceste categorii de vârstă (vezi pct.4.4)

#### Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, procesele de metabolizare și epurare sunt mai lente decât la adulții tineri. De aceea sunt necesare doze mai mici de codeină sau intervale mai mari între dozele administrate decât cele recomandate în mod obișnuit la adulții tineri.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Dozele trebuie ajustate în funcție de gradul insuficienței (vezi pct.4.4)

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Codeină Fosfat MCC 15 mg poate fi administrată cu un pahar cu apă și/sau alimente pentru a ameliora iritația gastrică.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la codeină, la alte opioide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1; Insuficiență respiratorie severă; hipersecreție traheo-bronșică; tuse astmatiformă sau crize de astm bronșic.

Diaree acută toxiinfecțioasă, subocluzie sau ocluzie intestinală, intervenții chirurgicale recente pe căile biliare (crește presiunea biliară);

Traumatisme craniene sau alte condiții de presiune intracraniană crescută;

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 femei care alăptează (vezi pct. 4.6);

La pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6;

Administrarea concomitentă de agoniști sau antagoniști morfinici: nalbufină, buprenorfină, pentazocină;

Administrarea concomitentă cu IMAO (inhibitori ai monoaminooxidazei) sau în interval de 14 zile de la oprirea tratamentului cu un IMAO.

Copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct.4.1);

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Măsurile de precauție sunt aceleași ca în cazul administrării morfinei.

Codeina nu se administrează timp îndelungat, deoarece există risc de dezvoltare a dependenței.

La copii, dozele de codeină mai mari de 0,3 mg/kg au potențial convulsiv; riscul deprimării respiratorii este mai mare.

La vârstnici pericolul deprimării respirației este crescut, iar tulburările disforice (agitație, stare confuzivă, halucinații) sunt mai frecvente.

Aceste particularități sunt legate de insuficiența proceselor de metabolizare și epurare, ca și de patologia proprie vârstei înaintate (pneumopatii cronice, ateroscleroză avansată).

La pacienții cu tuse productivă, prin înlăturarea reflexului de tuse, poate favoriza retenția secrețiilor traheobronșice.

Se impune prudență la bolnavii cu limitarea funcției respiratorii, emfizem pulmonar, fibroză pulmonară, bronhopneumopatie cronică obstructivă, bronhoree, tuberculoză gravă, traumatisme toracice (codeina deprimă respirația și interferează cu mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare). La pacienții cu astm bronșic poate agrava fenomenele obstructive (favorizează bronhospasmul).

Codeina reduce peristaltismul intestinal. Opioidelor analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu tulburări obstructive intestinale. Nu se recomandă utilizarea codeinei la bolnavii cu colită ulceroasă (poate produce dilatația toxică a colonului). De asemenea, trebuie evitată în caz de intervenții chirurgicale recente pe tractul gastro-intestinal.

Similar altor antidiareice simptomatice, codeina administrată la pacienții cu diaree micșorează pierderea de lichide și electroliți și poate întârzia eliminarea microorganismelor în diareea infecțioasă. Tratamentul simptomatic al diareei cu codeină nu este recomandat în faza acută deoarece poate masca simptomele și semnele unei infecții cu posibile consecințe severe.

Codeina nu se recomandă ca antidiareic la copii, deoarece poate determina dezechilibru hidro-electrolitic sever.

Codeina favorizează contractia musculaturii netede biliare și poate determina apariția unui spasm al sfincterului Oddi ceea ce impune prudență în caz de diskinezie biliară sau litiază biliară.

Administrarea codeinei trebuie evitată la pacienții cu pancreatită.

Opioidelor analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu miastenia gravis.

Opioidelor analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu boala Addison.

În caz de feocromocitom opioidele pot stimula eliberarea de catecolamine prin inducerea eliberării de histamine endogene.

Hipovolemia, cordul pulmonar cronic, infarctul miocardic acut, starea de șoc favorizează accidentele hipotensive.

Riscul convulsiv poate fi crescut când codeina se administrează la pacienți cu edem cerebral și epilepsie. Stările confuzive pot fi agravate.

Hipotiroidia crește riscul reacțiilor toxice la codeină (întârzie eliminarea prin metabolism, favorizează deprimarea respiratorie).

Se recomandă evitarea administrării medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată și stricturi uretrale (favorizează retenția de urină).

Deoarece codeina se metabolizează la nivel hepatic și se elimină pe cale renală, se recomandă supravegherea atentă a pacienților cu insuficiență hepatică și renală; dozele se ajustează în funcție de severitatea insuficienței.

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.

#### Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată la morfină, metabolitul său activ, de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, nu se va obține un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. Dacă însă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității la opioide, chiar și pentru dozele prescrise uzual. Acești pacienți metabolizează rapid codeina la morfină, ceea ce determină concentrații plasmatice de morfină mai mari decât cele preconizate.

Simptomele generale ale toxicității la opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale.

Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Afro-etioopiană	29%
Afro-americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2% până la 2%
Caucaziană	3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% până la 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 cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea codeinei nu este recomandată la copii care pot avea funcția respiratorie compromisă, ca în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor tractului respirator superior sau pulmonare, politraumatismelor sau procedurilor chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității la morfină.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni contraindicate

- IMAO - risc toxic mare. Se evită asocierea codeinei și administrarea acesteia timp de două săptămâni după întreruperea administrării IMAO, deoarece crește riscul deprimării respiratorii și se poate produce toxicitate la nivelul SNC;
- agonisti - antagonisti morfinici (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) – diminuarea efectului analgezic prin blocaj competitiv al receptorilor  $\mu$ , cu riscul apariției unui sindrom de abstenență;

#### Interacțiuni nerecomandate

- hipnotice, sedative, tranchilizante, antidepressive triciclice, fenotiazide, anestezice generale, antihistaminice sedative, alti derivați morfinici – acțiune aditivă – crește efectul sedativ și deprimant respirator.
- se poate produce riscul creșterii depresiei respiratorii când codeina este asociată cu alcool etilic. Asocierea cu băuturi alcoolice crește fenomenele de deprimare psihomotorie.
- antibiotic (ciprofloxacina) – se evită premedicația cu opioide deoarece acestea reduc concentrația plasmatică a ciprofloxacinei.
- naltrexona: risc de diminuare a efectului analgezic.
- anticolinergice - risc de constipație severă, ceea ce poate duce la ileus paralic și/sau retenție urinară.

#### Interacțiuni ce necesită precauții

- antihipertensive (guanetidina, diuretice) – crește riscul accidentelor hipotensive.
- medicația expectorantă – codeina favorizează retenția secrețiilor traheobronșice.

#### Interacțiuni de luat în considerare

Codeina mai poate interacționa cu :

- Mexiletină – întârzierea absorbției acesteia.
- Metoclopramida, cisaprida, domperidona – antagonizează efectele gastrointestinale.
- Antiulceroase – cimetidina - inhibă metabolizarea analgezicelor opioide.
- Antidiareice (loperamid, kaolin) – risc crescut de constipație severă.
- Quinidina – reducerea efectului analgezic.
- Antivirale – ritonavirul poate crește nivelele plasmatiche ale codeinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu se recomandă administrarea codeinei pe parcursul sarcinii cu excepția unui tratament de scurtă durată la indicația strictă a medicului, dacă este absolut necesar, după analiza raportului risc potențial fetal/beneficiu matern.

În timpul ultimelor trei luni de sarcină, utilizarea cronică a codeinei de către mamă poate determina un sindrom de abstenență la nou născut.

Este contraindicată administrarea codeinei perinatal deoarece există riscul deprimării respiratorii la nou-născut.

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 pacientul 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 simptome de toxicitate la opioide la sugar, care pot fi letale.

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

Datorită sedării și scăderii reactivității reflexe, codeina afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a opera utilaje. Este contraindicată la pacienții care conduc vehicule și folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață sunt clasificate în funcție de incidență, utilizând următoarea convenție:

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: confuzie, schimbări ale dispoziției, halucinații, coșmaruri, toleranță sau dependență.

Potențialul de dependență este relativ mic când codeina este folosită în dozele recomandate, timp limitat. Riscul de dependență crește pentru dozele mari administrate timp îndelungat.

Efecte ale abstenenței - întreruperea bruscă poate dezvolta sindromul de abstenență. Simptomele pot include tremor, insomnie, greață, vărsături, transpirații și creșterea tensiunii arteriale, a pulsului și a respirației.

Toleranța se diminuează rapid după abstenență, astfel că o doză tolerată anterior poate deveni fatală.

#### Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: somnolență, cefalee ușoară.

Mai puțin frecvente: amețeli, vertij, agitație.

Rare: convulsii, mioclonie, creșterea presiunii intracraniene.

#### Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: vedere tulbure sau ambliopie.

#### Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: bradicardie, palpitații, hipotensiune arterială.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: dispnee, deprimare respiratorie, edem pulmonar.

#### Tulburări gastrointestinale:

Frecvente: constipație, greață, vărsături.

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

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: prurit, urticarie.

Mai puțin frecvente: - înroșirea feței.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: spasme uretrale, retenție urinară.

#### Alte efecte:

Mai puțin frecvente: fatigabilitate neobișnuită, indispoziție generală, mioză, hipotermie.

#### 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**

Simptomul tipic al supradozajului cu codeină este deprimarea extremă a funcției respiratorii. Simptomele sunt identice în mare măsură cu cele ale intoxicației cu morfină și se caracterizează prin somnolență extremă până la comă; ele se asociază în mare parte cu mioză, frecvent cu vărsături, cefalee, retenție urinară și retenție de fecale. Au fost raportate cianoză, hipoxie, piele rece, pierderea tonusului mușchilor scheletici și areflexie, uneori bradicardie și scăderea tensiunii arteriale; ocazional au fost raportate spasme ale vaselor de la nivel cerebral, în principal la copii.

La doze mai mari de 2 mg codeină/kg sau în caz de apariție a simptomelor clinice, funcția respiratorie trebuie monitorizată până la dispariția semnelor. Se va pregăti efectuarea resuscitării cel puțin în primele cinci ore după ingestie, chiar dacă lipsesc semnele.

Efectul codeinei de deprimare respiratorie manifestă poate fi inhibat cu un antagonist opioid, de exemplu naloxonă (doza la adulți: 0,4 – 2 mg i.v.; la nevoie, doza poate fi repetată la fiecare 2-3 minute). Durata efectelor codeinei este mai mare decât cea a naloxonei. Dacă administrarea unei doze de 10 mg de naloxonă nu duce la rezultatul dorit, este necesară reconsiderarea diagnosticului de intoxicație cu opioide.

Dacă nu poate fi utilizată naloxona, sunt indicate măsuri simptomatice; în principal, punerea persoanei afectate într-o poziție lateral stabilă, respirație artificială și tratamentul șocului.

## **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 alcaloid din opiu cu proprietăți antitusive (prin acțiune centrală), analgezice (de intensitate medie) și antidiareice. Acționează la nivelul receptorilor opioizi din creier. Se comportă ca agonist al tuturor receptorilor opioizi ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ).

Efectele codeinei se instalează la aproximativ 1-2 ore de la administrarea orală și se mențin 4-6 ore în funcție de doza administrată.

Codeina este un analgezic slab, cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi  $\mu$ , 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**

#### Absorbție

După administrare orală, codeina și sărurile ei sunt rapid absorbite din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea codeinei este în medie de 50% (este parțial metabolizată la primul pasaj hepatic). După administrarea unei singure doze de codeină, concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră de la administrare. Nivelul terapeutic plasmatic este de aproximativ 95ng/ml.

#### Distribuție

După administrare orală, volumul de distribuție este de aproximativ 3,5L/kg.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de pînă la 25%.

Timul de înjumătățire plasmatic al codeinei este de 2,5 până la 4 ore.

#### Metabolism

Codeina este metabolizată predominant în ficat unde suferă O-demetilare pentru a forma morfina, N-demetilare pentru a forma norcodeina și conjugare parțială pentru a forma glucuronide și sulfați atât ai formei libere de codeină cât și a metaboliților ei.

Enzima responsabilă de O-demetilarea codeinei, rezultând morfina, a fost identificată ca fiind citocromul P4502D6 (CYP2D6).

Viteza de metabolizare a codeinei este de 30mg/oră.

Grupe speciale de pacienți

*Pacienți cu sistemul enzimatic CYP2D6 lent metabolizant sau ultrarapid metabolizant*

Codeina este metabolizată, în principal, prin glucuroconjugare, dar printr-o cale secundară de metabolizare codeina este O-demetilată în morfină. Această etapă de metabolizare este catalizată de enzima CYP2D6. Datorită varietății lor genetice, la aproximativ 7% din populația caucaziană lipsește un sistem enzimatic CYP2D6 funcțional și sunt numiți metabolizanți lenți. Acești subiecți pot prezenta un efect mai slab datorită lipsei de formare a morfinei. Aproximativ 5,5% din populația caucaziană sunt metabolizatori rapizi. Metabolizatorii rapizi au una sau mai multe copii ale codului genetic CYP2D6 și, prin urmare, au o activitate crescută a CYP2D6. Acești subiecți vor avea concentrații plasmatiche crescute de morfină și, astfel, vor avea un risc crescut de reacții adverse determinate de morfină (vezi și pct.4.4 și 4.6). Acest fapt este chiar mai important să fie luat în considerare dacă pacientul are, de asemenea, o funcție renală deteriorată, care poate duce la o concentrație crescută a metabolitului activ, morfină-6-glucuroconjugat. Varietatea genetică a CYP2D6 poate fi determinată prin stabilirea genotipului.

#### Eliminarea

Clearance-ul plasmatic este de 10 până la 15ml/min/kg.

86% din codeină este excretată în 24 ore, predominant prin urină.

Cantități neglijabile de codeină și metaboliții săi pot fi găsiți în materiile fecale.

Din 86%, 40 până la 70% este codeină liberă sau conjugată, 5 până la 15% este morfină liberă sau conjugată, 10 până la 20% este norcodeină liberă sau conjugată, 4% este normorfină și 1% este hidrocodonă.

Codeina nemetabolizată reprezintă 6 până la 8% din doza excretată în 24 ore, dar poate crește până la 10% în cazul în care pH-ul urinar scade.

Codeina traversează placentă și trece în laptele matern.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există date referitoare la potențialul carcinogen al codeinei. Un studiu *in vitro* a evidențiat efecte clastogene.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

### **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 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. MAGISTRA C&C S.R.L.  
B-dul Aurel Vlaicu nr. 82A, 900055, Constanța  
România  
Telefon- 0241/634742  
Fax- 0241/634742  
e-mail- office@magistracc.com

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8344/2015/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2015.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2015.