

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg comprimate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține fosfat de codeină hemihidrat 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 80,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate

Comprimate lenticulare, de culoare albă cu diametrul de 7 mm.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Codeina este indicată la adolescenți 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).

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 12 ani

Tratament simptomatic în caz de:

- tuse iritativă neproductivă la adulți;
- dureri de intensitate ușoară-moderată (obișnuit în asociere cu un analgezic antipiretic, de exemplu: paracetamol sau acid acetilsalicilic);

Adulți

Tratament simptomatic în:

- cazuri selecționate de diaree

**4.2 Doze și mod de administrare**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.

## ***Copii și adolescenți***

### 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).

### Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani:

Doza de codeină recomandată trebuie să fie cuprinsă între 30 mg și 60 mg administrată 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).

## ***Adulți***

Tratamentul diareei:

doza recomandată este de 15 mg fosfat de codeina hemihidrat (1 comprimat FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg, comprimate) de 3-4 ori pe zi.

Ameliorarea durerii:

doza recomandată este de 30-60 mg fosfat de codeina hemihidrat (2-4 comprimate FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg, comprimate), la interval de 6 ore până la o doză maximă de 240 mg pe zi.

Tratamentul tusei:

doza recomandată este de 15-30 mg fosfat de codeina hemihidrat (1-2 comprimate FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg, comprimate) de 3-4 ori pe zi.

## ***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 dozele recomandate în mod obișnuit la adulții tineri.

## ***Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală***

Dozele trebuie ajustate în funcție de gradul insuficienței.

### Mod de administrare

FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg, comprimate 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.

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

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 în căile biliare)

Traumatisme craniene sau alte afecțiuni cu presiune intracraniană crescută

Alăptare

Administrarea concomitentă de agonisti sau antagonisti morfینici : nalbufină, buprenorfină, pentezocină

Concomitent cu IMAO (inhibitori ai monoaminoxidazei) sau în interval de 14 zile de la oprirea tratamentului cu un IMAO.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Metabolizanti ultrarapizi și intoxicația cu morfină

La aproximativ 5,5% din populația caucaziană, se pot forma cantități mai mari de metaboliți activi de codeină-morfină, chiar și la doze terapeutice, datorită unei activități mai mari a sistemului enzimatic CYP2D6 (metabolizare ultrarapidă).

### 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 plasmatiche 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	Prevalență %
Afro-etiopiană	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 copiii 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.

Simptomele/semnele unui supradozaj cu morfină și tratamentul în cazul în care acesta apare sunt descrise la pct.4.9. A fost raportat, de asemenea, un caz letal de intoxicație cu morfină la un sugar expus la morfină prin alăptare, în acest caz mama fiind un metabolizator ultrarapid cărui i s-au administrat doze terapeutice de codeină (vezi și pct 4.6).

Măsurile de precauție sunt aceleași ca și în cazul administrării morfinei.

Codeina nu se administrează timp îndelungat, deoarece există risc de dezvoltare a dependenței. La vârstnici pericolul deprimării respirației este mai mare, iar tulburările disforice (agitație, stare confuză, 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 în stare gravă, traumatisme toracice (codeina deprimă respirația și interferă cu mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare). La pacienții cu astm bronșic poate agrava fenomenele obstructive (favorizează bronhospasmul).

Codeina reduce peristaltismul intestinal. Opioidele analgezice trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu tulburări obstructive intestinale. Utilizarea codeinei nu este recomandată la bolnavii cu colită ulceroasă (poate produce dilatația toxică a colonului).

De asemenea, trebuie evitată în caz de intervenții chirurgicale recente pe tractul gastrointestinal.

Similar altor antidiareice simptomatice, codeina administrată la pacienții cu diaree micșorează pierderea de lichide și electroliți și poate întârzia eliminarea microorganismelor în diareea infecțioasă. Tratatamentul simptomatic al diareei cu codeină nu este recomandat în fază 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 hidroelectrolitic sever. Se recomandă prudență la bolnavii cu dureri abdominale acute nediate diagnosticate (poate înlătura simptome esențiale pentru diagnostic).

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

Utilizarea codeinei trebuie evitată la pacienții cu pancreatită.

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

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

În caz de feocromocitom opioidele pot stimula eliberarea de catecolamine prin inducerea eliberării histaminei 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 la epileptici. Stările confuzive pot fi agravate.

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

Se recomandă evitarea utilizării medicamentului la bolnavii 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 FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg, comprimate.

### Sportivi

Codeina figurează pe lista substanțelor psihotrope și stupefiante și este interzisă la sportivi.

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

### Interacțiuni contraindicate

Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)-risc toxic mare.

Codeina nu se administrează timp de două săptămâni după întreruperea administrării IMAO, deoarece crește riscul deprimării respiratorii și se poate produce toxicitate la nivelul SNC.

Agoniști-antagoniști morfinici (nalbufină, buprenorfină, pentazocină): diminuarea efectului analgezic prin blocaj competitiv al receptorilor  $\mu$ , cu riscul apariției unui sindrom de abstenență.

### Interacțiuni nerecomandate

Hipnoticele, sedativele, tranchilizantele, antidepresivele triciclice, fenotiazinele, anestezicele generale, antihistaminicele sedative, alți derivați morfینici acționează aditiv cu codeina în privința efectului sedativ și deprimant respirator;

Se poate produce riscul creșterii deprimării respiratorii când codeina este asociată cu alcool etilic.

Asocierea cu băuturi alcoolice crește frecvența apariției fenomenelor de deprimare psihomotorie;

Antibiotice(ciprofloxacina)-se recomandă evitarea premedicației 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 paralytic și/sau retenție urinară.

### Interacțiuni care necesită precauții

Asocierea codeinei cu medicamente antihipertensive crește riscul accidentelor hipotensive;

Asocierea codeinei cu medicația expectorantă favorizează retenția secrețiilor traheobronșice.

### Interacțiuni de luat în considerare

Codeina mai poate interacționa cu :

Mexiletină - provoacă întârzierea absorbției acesteia;

Metoclopramida, domperidona, cisaprida - contracarează efectele gastro-intestinale;

Antiluceroase - cimetidina inhibă metabolizarea analgezicelor opioide;

Antidiareice (loperamida, caolinul) - risc crescut de constipație severă;

Chinidina - reducerea efectului analgezic;

Antivirale - ritonavirul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale codeinei.

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

### Sarcina

Nu se recomandă administrarea codeinei la gravide 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 ultimilor 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.

### 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 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**

FOSFAT DE CODEINĂ SINTOFARM 15 mg, comprimate are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită sedării și scăderii reactivității reflexelor.

Este contraindicată la pacienții care conduc vehicule sau folosesc 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 psihice

Mai puțin frecvente: confuzie, schimbări ale dispoziției, halucinații, coșmaruri, toleranță sau dependență. Potențialul de dependență este relativ mic când codeina este utilizată în dozele recomandate, timp limitat. Riscul de dependență crește pentru dozele mari administrate timp îndelungat. Întreruperea bruscă poate dezvolta sindromul de abinență.

Simptomele pot include tremor, insomnie, greață, varsături, transpirații și creșterea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a frecvenței respiratorii.

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

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: bradicardie, palpitații, hipotensiune arterială.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, cefalee ușoară.

Mai puțin frecvente: amețeală, vertij, agitație.

Rare: convulsii, mioclonii, creșterea presiunii intracraniene.

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere sau ambliopie.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

#### Tulburări gastrointestinale

Frecvente: constipație, greață, vărsături.

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

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: spasme uretrale, retenție urinară.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit, urticarie.

Mai puțin frecvente: eritem facial tranzitor.

#### Alte reacții adverse

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

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **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 de 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 laterală 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, codul ATC: R05DA04

Codeina este un alcaloid de opiu cu proprietăți antitusive (prin acțiune centrală), analgezice (de intensitate medie) și antidiareice.

Efectul se instalează la aproximativ 2 ore de la administrarea orală și se menține 4-6 ore.

Acționează la nivelul receptorilor opioizi. Se comportă ca antagonist al tuturor receptorilor opioizi ( $\mu, \kappa, \delta$ ).

Codeina fiind un analgezic slab cu acțiune centrală 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 acută.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Administrată oral, codeina are o biodisponibilitate medie de 50% (este parțial metabolizată la primul baraj hepatic ). Concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră de la administrare.

Concentrația plasmatică terapeutică este în jurul a 95 ng/ml.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de cca 25 %.

Volumul aparent de distribuție este de 2,6 l/kg.

Traversează bariera fetoplacentară și se excretă în lapte.

Este epurată predominant prin metabolizare hepatică și se elimină prin urină mai ales sub formă de glucurononconjucați inactivi.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 2.9 ore.

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

Nu există date referitoare la potențialul carcinogen al codeinei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Gelatină  
Talc  
Stearat de magneziu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 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 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

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

Fără cerințe speciale.

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

S.C. SINTOFARM S.A. ROMÂNIA  
Str. Ziduri între Vii, nr. 22, sector 2, 023324  
București, ROMÂNIA

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8515/2016/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.