

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CODAMIN P comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține: paracetamol 400 mg, cafeină anhidră 23 mg și fosfat de codeină hemihidrat 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate în formă de discuri, de culoare albă sau aproape albă, având inscripționate pe una dintre fețe CODAMIN P.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor de intensitate ușoară până la moderată, incluzând diferitele tipuri de cefalee cum este cefaleea migrenoasă și cefaleea constrictivă, algii dentare, dureri sinusale, otalgii, nevralgii și dismenoree.

Tratamentul stărilor febrile, al durerilor de gât și ameliorarea simptomelor din răceală și gripă.

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).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți, vârstnici

În funcție de indicația terapeutică, doza recomandată este de 1 - 2 comprimate Codamin P; dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 4 – 6 ore. Nu trebuie depășită doza maximă zilnică de 7 comprimate Codamin P (doza maximă de codeină fosfat nu trebuie să depășească 240 mg).

Comprimatele trebuie administrate cu un pahar de apă sau cu alte lichide.

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

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani

În funcție de indicația terapeutică, doza recomandată este de 1 - 2 comprimate Codamin P; dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 6 ore.

Nu trebuie depășită doza maximă zilnică de 7 comprimate Codamin P.

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).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la paracetamol, codeină, cafeină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1. Insuficiență hepatocelulară, insuficiență respiratorie, hipersecreție traheo-bronșică, criză de astm bronșic, intervenții chirurgicale recente la nivelul căilor biliare (codeina crește presiunea biliară), copii cu vârsta sub 12 ani.

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 femeii care alăptează (vezi pct. 4.6).

La pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea îndelungată de codeină în doze mari poate duce la o stare de dependență de tip morfinic.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, la vârstnici sau debilitați (risc de deprimare respiratorie), în caz de traumatisme craniene (risc de deprimare respiratorie), hipertensiune intracraniană (risc de agravare a hipertensiunii intracraniene), abdomen acut (poate masca simptomatologia clinică), hipotiroidism (risc de deprimare respiratorie și deprimare nervos centrală), hipertrofie de prostată sau stricturi uretrale (retenție de urină).

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-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 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.

Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate

Utilizarea concomitentă a Codamin P și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie pentru a prescrie Codamin P concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie atenți monitorizați pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Sportivii trebuie atenționați că medicamentul poate pozitiva rezultatele testelor antidoping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă evitarea asocierii Codamin P cu:

- anticoagulante, derivați cumarinici sau indandionici: crește riscul hemoragic;
- medicamente inductoare enzimatic sau medicamente hepatotoxice, precum și consumul cronic de băuturi alcoolice: crește riscul de hepatotoxicitate al paracetamolului;
- utilizarea cronică de barbiturice sau primidonă: pot să scadă efectul terapeutic al paracetamolului din cauza intensificării metabolizării prin inducerea activității enzimelor microzomale hepatice;
- metoclopramidă și domperidonă: cresc absorbția paracetamolului;
- colestiramină: scade absorbția paracetamolului;
- agoniști-antagoniști morfinici (nalbufină, buprenorfină, pentazocină) datorită riscului declanșării sindromului de abinență;
- deprimante ale sistemului nervos central: efect aditiv de deprimare a sistemului nervos central;
- inhibitori de monoamino-oxidază (IMAO): administrarea concomitentă sau în primele 14 zile după întreruperea tratamentului cu IMAO poate intensifica efectul deprimant respirator al codeinei;
- anticolinergice: administrarea concomitentă cu codeină poate crește riscul de constipație severă și/sau de retenție urinară;
- medicamente inhibitoare ale CYP2D6 – bupropion, cimetidină, fluoxetină, paroxetină, chinidină și ritonavir: pot interfera cu metabolizarea codeinei în morfină, reducând efectul analgezic al codeinei;
- metoclopramidă: codeina poate antagoniza efectul metoclopramidei asupra tractului gastro-intestinal;
- antidiareice antiperistaltice (loperamidă, pectină, kaolin): administrarea concomitentă cu codeină poate crește riscul de constipație severă.

Codamin P, prin conținutul său în paracetamol, poate modifica rezultatele dozării acidului uric și a glicemiei.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate:

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită

efectului deprimant adițional al SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece nu sunt disponibile date clinice adecvate privind utilizarea codeinei în timpul sarcinii, Codamin P nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Codeina traversează bariera fetoplacentară. Studiile epidemiologice efectuate la femei gravide au evidențiat că paracetamolul și cafeina în dozele recomandate sunt bine tolerate, dar trebuie utilizate numai la recomandare medicală.

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.

Paracetamolul se excretă în laptele matern în concentrații fără semnificație clinică. Și cafeina se excretă în laptele matern. Din datele disponibile în literatura de specialitate se crede că, de obicei, cafeina se poate administra în timpul alăptării și că administrarea băuturilor cu cafeină în timpul alăptării nu determină nici un efect.

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

Datorită sedării și scăderii reactivității reflexe, Codamin P poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La dozele recomandate, reacțiile adverse determinate de paracetamol sunt rare și moderate, apărând în special când se utilizează doze mari de medicament. Totuși, s-au raportat reacții hematologice, incluzând leucopenie, neutropenie, pancitopenie și agranulocitoză. Ocazional, pot să apară greață, vărsături, transpirații, congestia bruscă a feței, cefalee, vertij, xerostomie, tulburări de vedere sau diplopie, amețeli, tahicardie, palpitații, hipotensiune arterială ortostatică, reacții alergice (erupții cutanate, prurit, edem facial) și dificultăți în urinare (disurie, micțiuni frecvente), spasm uretral sau biliar. Rareori s-au raportat halucinații, agitație și modificări de dispoziție, scăderea libidoului sau a funcției sexuale, crampe la nivelul stomacului.

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave.

Utilizarea codeinei în doze mari, în special la copii, poate determina excitație psihomotorie și convulsii. Tratamentul prelungit cu doze mari de codeină crește riscul de dependență și de sindrom de abținere la întreruperea bruscă a medicației.

Cafeina în doze mari poate determina agitație, insomnie, palpitații, tremor, nervozitate și iritabilitate.

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

Supradozajul după doză unică de paracetamol este relativ frecvent și poate fi grav din cauza indicelui terapeutic îngust al paracetamolului. La adulți, administrarea unei doze unice ≥ 10 g paracetamol poate determina necroză hepatocelulară dependentă de doză și mai puțin frecvent necroză tubulară renală. Poate să apară și comă hipoglicemică. Pacienții care utilizează medicamente inductoare enzimatic sau cei cu antecedente de abuz de alcool etilic precum și pacienții cu malnutriție prezintă un risc crescut de leziuni hepatice.

Simptomele supradozajului cu paracetamol, care apar în primele 24 ore de la ingestie sunt: greață, vărsături, transpirații, anorexie, paloare, dureri abdominale. Leziunile hepatice devin evidente la 12 – 48 ore după ingestie. Evidențierea toxicității hepatice prin probe de laborator este posibilă doar după 48-72 ore de la ingestie. Supradozajul sever poate provoca citoliză hepatică ce poate să evolueze spre necroză ireversibilă cu insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică, hipoglicemie, hemoragie, encefalopatie, comă și deces. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută se poate dezvolta chiar în absența leziunilor hepatice severe. S-au raportat tulburări miocardice și pancreatită. La 12-48 ore de la ingestie se poate constata creșterea valorilor transaminazelor hepatice, a bilirubinei și prelungirea timpului de protrombină.

La 90% dintre pacienții cu concentrații plasmatice de paracetamol de peste 300 $\mu\text{g/ml}$ la 4 ore după ingestie sau de 45 $\mu\text{g/ml}$ la 15 ore după ingestie, apar leziuni hepatice severe. Concentrațiile plasmatice de paracetamol sub 120 $\mu\text{g/ml}$ la 4 ore după ingestie sau de 30 $\mu\text{g/ml}$ la 12 ore după ingestie sunt predictibile pentru leziuni hepatice minime.

Supradozajul cu paracetamol reprezintă urgență medicală și pacienții trebuie spitalizați chiar în absența simptomelor precoce semnificative.

În toate cazurile se recomandă efectuarea de lavaj gastric, de preferat în primele 4 ore de la ingestie. În primele 4 ore de la ingestie se poate administra cărbune activat. Antidotul specific, N-acetilcisteina, este eficientă dacă se administrează în primele 8 ore de la ingestie. Inițial se administrează oral 140 mg N-acetilcisteină/kg sub formă de soluție 5%, apoi 70 mg N-acetilcisteină/kg la 4 ore timp de 3 zile sau mai puțin, dacă testele hepatice s-au normalizat.

Supradozajul cu codeină poate fi sever dacă s-au administrat doze mari sau dacă s-a utilizat codeină concomitent cu alcool etilic sau cu sedative. Simptomele supradozajului cu codeină sunt: deprimare acută a centrilor respiratori (cianoză, bradipnee, apnee), somnolență, apatie sau chiar comă, mioză. Greața și vărsăturile pot să apară frecvent. Alte simptome ale supradozajului cu codeină includ: piele rece și umedă, confuzie, nervozitate sau agitație, senzație de slăbiciune și pierderea conștienței. Este posibil să apară tahicardie și hipotensiune arterială. La sugari și copii s-au observat convulsii. Tratamentul include măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. În primul rând trebuie menținută permeabilitatea căilor respiratorii și ventilație asistată. Se recomandă monitorizarea semnelor vitale până la stabilizarea acestora. Dacă este prezentă coma sau deprimarea respiratorie, se recomandă administrarea de antagoniști ai receptorilor opioizi cum este naloxona. Doza standard de naloxonă este de 0,4 mg, care se administrează la adulți intravenos sau intramuscular după diluare, cu monitorizarea funcției respiratorii. Dacă nu se obține răspuns terapeutic, se pot administra doze suplimentare la intervale de 2 – 3 minute până la o doză totală de 10 mg naloxonă. La copii, doza inițială recomandată este de 0,01 mg/kg. Codeina nu este dializabilă. Deși cafeina este utilizată pe scară largă, supradozajul cu cafeină este rar. Doza letală este estimată a fi de 10 g cafeină. Simptomele supradozajului cu cafeină: tahicardie, palpitații, iritabilitate, nervozitate, creșterea diurezei precum și tulburări gastro-intestinale (greață, vărsături, dureri abdominale și diaree) și stimularea SNC cu simptome de excitație psihomotorie, tremor și insomnie. Tratamentul supradozajului cu cafeină este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. În caz de supradozaj după doză unică, se poate efectua lavaj gastric în primele 2 ore după ingestie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice și antipiretice, anilide (inclusiv combinații), codul ATC: N02BE51

Codamin P este un analgezic sub formă de combinație în doză fixă, conținând trei substanțe active: codeină (sub formă de codeină fosfat hemihidrat), paracetamol și cafeină anhidră.

Paracetamolul are efect puternic analgezic și antipiretic dar slab antiinflamator. Mecanismul efectului analgezic este atribuit inhibării sintezei prostaglandinelor atât la nivel central cât și periferic. Studiile recente susțin ipoteza conform căreia efectul analgezic și antipiretic al paracetamolului se realizează prin inhibarea ciclooxigenazei (COX)-3, o variantă a COX-1.

Codeina este un analgezic din clasa opioidelor. 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 asocieri cu alte analgezice, cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută.

La doze uzuale, analgezicele opioide ameliorează simptomele prin alterarea componentei emoționale a durerii precum și prin producerea analgeziei. Codeina are efect antitusiv prin acțiune centrală, deși mecanismul exact prin care realizează acest efect nu este încă pe deplin definit.

Cafeina este o metilxantină care, similar cu teofilina, inhibă fosfodiesteraza și acționează ca un antagonist al receptorilor adenzinici. Prin antagonismul competitiv al receptorilor adenzinici, cafeina produce efecte centrale și fiziologice. Se produce o stimulare ușoară a sistemului nervos central. Efectul analgezic al cafeinei poate fi legat de prezența receptorilor adenzinici A_{2A} la nivelul sau în apropierea terminațiilor nervoase senzitive care determină hiperalgezie. Pe baza rezultatelor din studiile experimentale, cafeina poate prezenta un efect nociceptiv mediat prin amplificarea centrală a transmiției nervoase colinergice. Totuși, în condiții de durere, cafeina poate avea un efect benefic indirect prin îmbunătățirea dispoziției și a performanței.

Codamin P are o acțiune analgezică de intensitate și durată superioară celei corespunzătoare fiecărei componente în parte la aceleași doze.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, paracetamolul se absoarbe rapid și aproape complet, în cea mai mare parte la nivelul intestinului subțire. După administrarea orală a dozelor terapeutice, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 30-60 minute după ingestie, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore. Procentul din doza administrată care ajunge în circulația sistemică pare să fie dependent de doză, scăzând de la 90% după 1 - 2 g paracetamol la 68% după 0,5 g paracetamol. Paracetamolul se distribuie rapid în majoritatea țesuturilor și lichidelor organismului, concentrațiile tisulare fiind comparabile cu cele plasmatice, cu excepția concentrațiilor din țesutul adipos și lichidul cefalorahidian. Paracetamolul traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică (<20%). Paracetamolul este metabolizat în proporție mare, în principal la nivel hepatic, prin glucuronoconjugare și sulfoconjugare. O proporție mică din doza administrată (sub 4%) este metabolizată prin izoenzimele citocromului P450 (în special CYP2E1 și CYP3A4) de la nivel hepatic și renal într-un metabolit alchilat puternic reactiv, N-acetil-p-benzochinonă imină, care este inactivat prin conjugare cu glutation. În condiții de supradozaj, concentrația acestui metabolit crește foarte mult.

Paracetamolul se elimină în principal prin urină. Aproximativ 90% din doza administrată este eliminată renal în 24 ore, în special sub formă de glucuronoconjugată (aproximativ 60%) și sulfoconjugată (aproximativ 30%). Aproximativ 4% este eliminat sub formă de conjugată acizi cisteinici și mercapturici. Sub 4% din doză se excretă sub formă de paracetamol netransformat.

Cafeina se absoarbe rapid și complet după administrare orală. Concentrația plasmatică maximă se obține după 15 minute până la o oră de la administrare. După administrare orală, cafeina se distribuie rapid în organism și pătrunde cu ușurință la nivelul SNC (sistemul nervos central) și în salivă. Se găsește în concentrații scăzute și în laptele matern. Timpul de înjumătățire plasmatică variază între 2,3 - 9,9 ore, prezentând variabilitate interindividuală importantă în ceea ce privește eliminarea. La adult,

cafeina se metabolizează aproape complet la nivel hepatic, prin oxidare, demetilare și acetilare. Aproximativ 70% din doza administrată se elimină renal.

Fosfatul de codeină se absoarbe de la nivelul tractului gastro-intestinal, atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ o oră de la administrare. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 2,9 ore, iar volumul de distribuție este de 2,6 l/kg. Biodisponibilitatea codeinei după administrare orală este de aproximativ 50%. Codeina traversează bariera feto-placentară și se excretă în cantități foarte mici în laptele matern. Este metabolizată în principal în ficat și se elimină aproape în totalitate pe cale renală, în special sub formă de glucuronoconjuzați inactivi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Acid stearic
Povidonă
Croscarmeloză sodică

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 opacă albă a câte 10 comprimate
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-PVDC opacă albă a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii Nr.124, Cluj-Napoca, Județul Cluj, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9561/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației - Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020