

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CODAMOL 500 mg + 30 mg compresse rivestite con film  
CODAMOL 500 mg + 30 mg compresse effervescenti

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CODAMOL 500 mg + 30 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene:

*Principi attivi:* Paracetamolo 500 mg, Codeina fosfato 30 mg

CODAMOL 500 mg + 30 mg compresse effervescenti

Una compressa contiene:

*Principi attivi:* Paracetamolo 500 mg, Codeina fosfato 30 mg

<i>Eccipienti con effetti noti:</i>	Sorbitolo (E 420)	252 mg
	Aspartame (E 951)	30 mg
	Sodio	348 mg (pari a 15 mEq)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film e compresse effervescenti.  
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da moderato a severo che non risponde al trattamento con analgesici non oppioidi utilizzati da soli.

La codeina è indicata in pazienti di età superiore ai 12 anni per il trattamento del dolore acuto moderato che non è alleviato da altri analgesici come paracetamolo o ibuprofene in monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo o codeina.

Un sovradosaggio accidentale di paracetamolo può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

#### Posologia

*Adulti:*

1 o 2 compresse ogni somministrazione, a seconda dell'entità del dolore, da assumere da 1 a 3 volte al giorno, ad intervalli di almeno 6 ore.

*Popolazione pediatrica:*

Il dosaggio deve essere determinato in base al peso.

*Adolescenti dai 12 anni di età e con peso superiore a 60 kg:*

La posologia raccomandata è di 1 o 2 compresse ogni somministrazione, a seconda dell'intensità del dolore, da assumere da 1 a 3 volte al giorno, ad intervalli di almeno 6 ore.

*Adolescenti dai 12 anni di età e con peso inferiore a 60 kg:*

La posologia raccomandata è di 1 compressa per ogni somministrazione, fino ad un massimo di 4 compresse al giorno, ad intervalli di almeno 6 ore.

*Bambini di età inferiore ai 12 anni:*

La codeina non deve essere usata nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa del rischio di tossicità da oppioidi, in ragione del variabile e imprevedibile metabolismo della codeina in morfina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

*Pazienti con insufficienza renale:*

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) l'intervallo tra due somministrazioni deve essere di almeno 8 ore.

*Pazienti con compromissione epatica:*

Nei pazienti con compromissione epatica, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra due somministrazioni prolungato.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg;
- epatopatia attiva cronica o compensata, in particolare quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata;
- sindrome di Gilbert (iperbilirubinemia familiare);
- alcolismo cronico;
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico);
- disidratazione.

Nei pazienti con compromissione epatica deve essere considerata una riduzione della dose di codeina.

*Anziani:*

La dose iniziale deve essere dimezzata in funzione del dosaggio raccomandato per gli adulti e può essere successivamente aumentata in funzione della tolleranza e dei requisiti.

Durata del trattamento:

La durata del trattamento deve essere limitata a 3 giorni e se non si ottiene un'efficace riduzione del dolore i pazienti/o chi se ne prende cura devono contattare il medico curante.

Modo di somministrazione:

Uso orale.

*Compresse effervescenti:*

Le compresse effervescenti devono essere sciolte in un bicchiere d'acqua, secondo le indicazioni. Non deglutire o masticare.

*Compresse rivestite con film:*

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua. Non rompere o masticare.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al paracetamolo, al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo), alla codeina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.

Codeina:

- In tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e / o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno, a causa di un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).
- Nei casi di insufficienza respiratoria, indipendentemente dal grado, in quanto la codeina ha un effetto depressivo sui centri respiratori.
- Nelle donne durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).
- Nei pazienti per i quali è noto che sono metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6.

*Limitatamente alla formulazione in compresse effervescenti*

Intolleranza al fruttosio: soggetti con rare forme ereditarie di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale per la presenza di sorbitolo nella formulazione.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso di altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi:

Durante il trattamento con paracetamolo, prima di assumere qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione medica) controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

CODAMOL contiene codeina, un analgesico oppioide. Al fine di evitare il rischio di sovradosaggio o di effetti indesiderati gravi, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano oppioidi o altri depressori del sistema nervoso centrale.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche paragrafo 4.5.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di CODAMOL e medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Se si decide di prescrivere CODAMOL in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e coloro che li assistono di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso di dosi elevate e/o per periodi prolungati:

Dosi elevate o prolungate di paracetamolo possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. Nelle persone anziane l'uso prolungato degli alcaloidi dell'oppio può aggravare una preesistente patologia (cerebrale, vescicale, ecc).

La somministrazione prolungata di codeina o a dosaggi superiori a quelli terapeutici può portare a dipendenza fisica e psicologica e sindrome da astinenza a seguito di un'improvvisa interruzione della somministrazione che può essere osservata sia nei pazienti sia nei neonati nati da madri codeina-dipendenti. CODAMOL deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza o con storia di dipendenza da oppioidi, e devono essere prese in considerazione terapie antalgiche alternative.

#### Avvertenze correlate al paracetamolo:

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi (vedere paragrafo 4.2):

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;

- pazienti con insufficienza renale;

- alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcol (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematosa acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi, e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*) dovuta ad acidosi piroglutamica nei pazienti con malattie gravi, quali grave compromissione renale e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica, si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

#### Avvertenze correlate alla codeina:

##### *Metabolismo CYP2D6*

La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, suo metabolita attivo. Se un paziente ha una carenza o gli manca completamente questo enzima un sufficiente effetto analgesico non

sarà ottenuto. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore vasto o ultra-rapido vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono codeina in morfina rapidamente con conseguente incremento dei livelli serici di morfina attesi.

Le stime di prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunti di seguito:

<b>Popolazione</b>	<b>Prevalenza %</b>
Africani/Etiopi	29%
Africani Americani	3.4% - 6.5%
Asiatici	1.2% - 2%
Caucasici	3.6% - 6.5%
Greci	6.0%
Ungheresi	1.9%
Nord Europei	1%-2%

Il rischio di intossicazione è più alto nei soggetti metabolizzatori ultrarapidi con ridotta funzionalità renale (vedere anche paragrafo 5.2).

È stato riportato un caso di intossicazione da morfina a dosi terapeutiche di codeina in un metabolizzatore ultrarapido.

È stato inoltre riportato un caso fatale di intossicazione da morfina in un neonato allattato al seno materno, la cui madre era una metabolizzatrice ultrarapida trattata con codeina a dosi terapeutiche (vedere anche paragrafo 4.6).

In assenza di tipizzazione del CYP2D6 è necessario uno stretto monitoraggio per segni di tossicità da oppioidi.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respirazione superficiale, pupilla miotica, nausea, vomito, costipazione e mancanza di appetito. Nei casi più gravi, questo può comprendere sintomi di depressione respiratoria e circolatoria, che può essere pericolosa per la vita e molto raramente fatale.

Nei metabolizzatori ultrarapidi noti del CYP2D6 è raccomandata la terapia analgesica alternativa poiché CODAMOL è controindicato in questa popolazione.

#### *Effetti di classe degli oppioidi.*

##### *Effetti sul sistema nervoso centrale:*

Gli effetti degli oppioidi sul sistema nervoso centrale possono causare depressione respiratoria grave e potenzialmente fatale.

Gli effetti depressivi degli oppioidi sul sistema nervoso centrale, tra cui la depressione respiratoria e la sedazione, devono essere considerati in caso di accertata o sospetta patologia intracranica, come trauma cranico o altre lesioni intracraniche. Questi effetti sul sistema nervoso centrale possono anche complicare la valutazione neurologica.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela nei pazienti con epilessia, a causa della loro capacità di abbassare la soglia convulsiva.

L'uso prolungato di analgesici, inclusi gli oppioidi, aumenta il rischio di cefalea da abuso di farmaci.

La terapia con oppioidi, in particolare l'uso cronico, può indurre iperalgesia in alcuni individui.

L'uso concomitante di alcol e codeina può potenziare la depressione del sistema nervoso centrale: l'assunzione di alcol durante il trattamento con CODAMOL non è raccomandato.

##### *Effetti gastrointestinali:*

La costipazione è un effetto indesiderato della terapia con oppioidi e richiede un monitoraggio della funzione intestinale.

Nausea e vomito sono inoltre effetti indesiderati della terapia con oppioidi, difficilmente i pazienti possono sviluppare tolleranza. La somministrazione di oppioidi può nascondere i sintomi di condizioni addominali acute. Si ritiene che alcuni oppioidi, tra cui la morfina, aumentino la pressione dello sfintere di Oddi, sebbene questo effetto non sia stato stabilito in modo definito. Per tale motivo, occorre cautela in caso di malattia delle vie biliari, come la pancreatite e la colelitiasi.

#### *Effetti respiratori:*

Gli oppioidi provocano depressione respiratoria a causa dei loro effetti depressivi sul sistema nervoso centrale. Il rischio di depressione respiratoria può essere aumentato dall'uso concomitante di farmaci e da fattori farmacogenetici.

CODAMOL deve essere usato con cautela nei pazienti con asma. Gli oppioidi, in particolare la morfina e i suoi derivati, possono provocare il rilascio di istamina.

In presenza di tosse che produce catarro, la codeina può impedirne l'espettorazione.

#### *Effetti dermatologici:*

Il prurito è un effetto indesiderato della terapia con oppioidi.

#### *Effetti ormonali:*

Gli oppioidi possono causare una riduzione dei livelli di ormoni e devono essere usati con cautela nei pazienti con disturbi ormonali.

#### *Effetti immunologici:*

Alcuni oppioidi, tra cui la morfina, possono avere un effetto inibitorio sulla funzione immunologica. Il significato clinico di questo effetto non è definito.

#### *Effetti muscoloscheletrici:*

Durante la terapia con oppioidi possono verificarsi rigidità muscolare e mioclono.

#### *Effetti urogenitali:*

Gli oppioidi possono causare ritenzione urinaria riducendo il tono della muscolatura liscia della vescica e la consapevolezza della distensione della vescica, ed inibendo il riflesso della minzione. Pertanto, gli oppioidi devono essere usati con cautela nei pazienti con stenosi uretrale o ipertrofia prostatica.

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:*

Pazienti con ipovolemia o ipotensione che ricevono oppioidi devono essere monitorati per i potenziali effetti emodinamici.

#### *Tolleranza:*

Con l'uso prolungato di oppioidi può verificarsi riduzione dell'efficacia analgesica, o tolleranza. La tolleranza crociata tra gli oppioidi non è completa e la tolleranza può svilupparsi a gradi diversi per oppioidi diversi.

#### Anziani:

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di effetti indesiderati associati all'uso di oppioidi, come depressione respiratoria e costipazione. Per i pazienti anziani è raccomandata una dose iniziale inferiore alla dose abituale per gli adulti. I pazienti anziani hanno anche una maggiore probabilità di uso di farmaci concomitanti, e ciò aumenta il rischio di interazioni farmacologiche.

#### Popolazione pediatrica:

I pazienti pediatrici devono essere monitorati attentamente per la progressione di segni di depressione del sistema nervoso centrale associati alla codeina, come sonnolenza estrema e riduzione della frequenza respiratoria. In alcuni pazienti, differenze farmacogenetiche nel metabolismo della codeina possono aumentare il rischio di effetti indesiderati o ridurre la risposta alla terapia.

#### *Uso post-operatorio nei bambini*

In letteratura sono stati riportati casi in cui la codeina, somministrata a bambini post-intervento di tonsillectomia e / o adenoidectomia per l'apnea ostruttiva del sonno, ha indotto a rari, ma pericolosi per la vita, eventi avversi, tra cui la morte (vedere anche paragrafo 4.3 “Controindicazioni”). Tutti i bambini hanno ricevuto dosi di codeina che erano all'interno dell'intervallo di dose appropriato; tuttavia, vi erano evidenze che questi bambini fossero metabolizzatori ultra-rapidi o forti nella loro capacità di metabolizzare codeina in morfina.

#### *Bambini con funzione respiratoria compromessa*

La codeina non è raccomandata per l'uso nei bambini nei quali la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, il che include disturbi neuromuscolari, condizioni cardiache o respiratorie gravi, infezioni delle alte vie respiratorie o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da morfina.

#### Avvertenze relative agli eccipienti della compressa effervescente

CODAMOL compresse effervescenti contiene:

- 30 mg di aspartame (E951), una fonte di fenilalanina, per compressa: può essere dannoso nei pazienti affetti da fenilchetonuria;
- 252 mg di sorbitolo (E420) per compressa. Sorbitolo è una fonte di fruttosio i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale (vedi par 4.3 “Controindicazioni”);
- 348 mg di sodio per compressa, equivalente a circa il 17% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo medicinale è quindi considerato ad alto contenuto di sodio. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni correlate al paracetamolo:

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

#### *Esami diagnostici:*

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfo-tungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

#### *Anticoagulanti:*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina).

### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo.

I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

### *Probenecid*

Il Probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

### *Flucloxacillina:*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato a causa di acidosi piroglutamica, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4), come ad esempio quelli con compromissione renale grave, sepsi, malnutrizione, dediti ad abuso cronico di alcol specialmente se trattati con la dose giornaliera massima di paracetamolo. In caso di somministrazione concomitante, si raccomanda un attento monitoraggio per rilevare l'insorgenza di disturbi dell'equilibrio acido-base, in particolare l'HAGMA, compresa la ricerca di 5-oxoprolina urinaria.

La somministrazione concomitante con cloramfenicolo può indurre un aumento dell'emivita del paracetamolo, con il rischio di elevarne la tossicità.

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

### Interazioni correlate alla codeina.

#### *Agonisti/antagonisti ed agonisti parziali degli oppioidi:*

L'uso con agonisti/antagonisti ed agonisti parziali degli oppioidi (buprenorfina, butorfanolo, nalbufina, nalorfina, pentazocina) può provocare un ridotto effetto analgesico e sintomi di astinenza da oppioidi.

#### *Altri farmaci che vengono metabolizzati dal CYP2D6 o che inibiscono il CYP2D6:*

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (paroxetina, fluoxetina, bupropione e sertralina), neurolettici (clorpromazina, aloperidolo, levomepromazina, tioridazina), antidepressivi triciclici (imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina), celecoxib, chinidina, desametasone e rifampicina possono ridurre l'effetto analgesico della codeina.

#### *Naltrexone:*

Naltrexone, essendo un antagonista oppioide, blocca l'effetto analgesico della codeina.

#### *Alcol:*

La somministrazione concomitante di alcol con analgesici oppioidi aumenta l'effetto sedativo.

#### *Altri oppioidi:*

L'uso concomitante di codeina con altri farmaci contenenti oppioidi, come agonisti oppioidi (alfentanil, destromoramide, destropropossifene, fentanyl, diidrocodeina, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo, metadone) e farmaci antitussivi morfino-simili (destrometorfano, noscapina, folcodina, codeina, etimorfina) può intensificare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, tra cui sedazione e depressione respiratoria, aumentando il rischio di un sovradosaggio fatale.

#### *Altri depressori del sistema nervoso centrale:*

Barbiturici, ipnotici, ansiolitici e antidepressivi, compresi antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della monoamino-ossidasi e benzodiazepine, possono potenziare gli effetti depressivi della codeina sul sistema nervoso centrale.

#### *Altri farmaci che causano sonnolenza:*

Derivati della morfina (analgesici, soppressori della tosse e trattamenti di sostituzione), neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (meprobramato), ipnotici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mirtazapinamianserina, trimipramina), antistaminici H1 ad azione sedativa, farmaci antipertensivi ad azione centrale, baclofen e talidomide possono avere un effetto sedativo additivo con codeina.

#### *Interazione con altri medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:*

L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un aumentato effetto depressivo sul sistema nervoso centrale.

La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un aumentato effetto depressivo sul sistema nervoso centrale.

La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anticolinergici:*

La somministrazione concomitante di anticolinergici con oppioidi, tra cui la codeina, può aumentare l'inibizione della funzione intestinale e aumentare il rischio di stasi intestinale.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

#### *Paracetamolo*

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Nelle pazienti in gravidanza, la posologia raccomandata e la durata del trattamento devono essere strettamente osservati.

#### *Codeina*

Non ci sono adeguati e studi riproduttivi controllati con codeina durante la gravidanza. Sebbene non vi è alcuna evidenza definitiva di malformazioni congenite nell'uomo dovute all'uso di codeina durante la gravidanza, un'associazione non può essere esclusa.

L'uso materno di codeina in qualsiasi fase della gravidanza può essere associato a parto cesareo programmato e l'uso nel terzo trimestre può essere associato ad un aumentato rischio di parto cesareo urgente ed emorragia post-partum.

L'uso materno di codeina nel terzo trimestre è stato associato con sindrome neonatale caratterizzata da sintomi da astinenza da oppioidi che includono irrequietezza, pianto eccessivo, tremori, ipertonia, tachipnea, piressia, vomito e diarrea.

Esiste il rischio di depressione respiratoria nei neonati in caso di assunzione di alte dosi prima della nascita e rischio di sindrome di astinenza in caso di somministrazione cronica al termine della gravidanza.

### **Allattamento**

#### *Paracetamolo:*

Dopo somministrazione orale, il paracetamolo è escreto nel latte materno. È stata riportata eruzione cutanea nei lattanti.

#### *Codeina:*

La codeina non deve essere usata durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Alle normali dosi terapeutiche la codeina e il suo metabolita attivo possono essere presenti nel latte materno a dosi molto basse ed è improbabile che possa influenzare negativamente il lattante. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra-rapido del CYP2D6, livelli più elevati di metabolita attivo, morfina, possono essere presenti nel latte materno e in rarissimi casi, possono provocare sintomi di tossicità da oppioidi nel neonato, che possono essere fatali (vedi anche paragrafi 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche"). E' stato riportato un caso di intossicazione da morfina in un neonato allattato al seno materno la cui madre era una metabolizzatrice ultra-rapida trattata con codeina a dosi terapeutiche.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CODAMOL può causare sonnolenza o disturbi cognitivi associati alla codeina e influenzare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

<b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>	<b>Termini MedDRA</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia Agranulocitosi Leucopenia Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale

	Reazioni gastrointestinali
Patologie epatobiliari	Epatite Alterazione della funzionalità epatica
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico Angioedema Ipersensibilità Edema della laringe
Esami diagnostici	INR diminuito INR aumentato Enzimi epatici aumentati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Eritema Eritema multiforme Eruzione cutanea Pustolosi esantematosa acuta generalizzata Necrolisi tossica epidermica Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie vascolari	Ipotensione (come sintomo di anafilassi)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta Nefrite interstiziale Ematuria Anuria

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Acidosi metabolica con gap anionico elevato

In pazienti con fattori di rischio che utilizzano paracetamolo sono stati osservati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato dovuta ad acidosi pirogliutamica (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti l'acidosi pirogliutamica può manifestarsi come conseguenza di bassi livelli di glutatione.

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di CODAMOL, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

<b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>	<b>Termini MedDRA</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Stipsi Diarrea Nausea Pancreatite Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Malessere Edema
Patologie epatobiliari	Colica biliare Epatite
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica Ipersensibilità
Esami diagnostici	Alanina amminotrasferasi aumentata Aspartato amminotrasferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Amilasi ematica aumentata Gamma-glutamilttrasferasi aumentata

Pag. 11 di 15

	INR aumentato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rabdomiolisi
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Mioclono Parestesia Sonnolenza Sincope Tremore Sedazione
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Abuso di farmaci Dipendenza da droghe Allucinazione Euforia Disforia
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Depressione respiratoria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema Eritema Prurito Eruzione cutanea Orticaria
Patologie vascolari	Ipotensione
Patologie dell'occhio	Miosi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Ritenzione urinaria

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Paracetamolo*

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica e nei pazienti che ricevono induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi. Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte. Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo 1 o 2 giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 o 4 giorni.

#### *Misure di emergenza:*

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto l'N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa od orale, se possibile entro 8 ore dall'ingestione. L'N-acetilcisteina può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

#### *Codeina*

La dose massima di oppioidi è soggetta a variabilità individuale.

I sintomi primari di sovradosaggio con codeina o altri oppioidi sono depressione respiratoria che va dalla diminuzione della frequenza respiratoria all'apnea, sedazione estrema che va dal torpore al coma, e miosi. Possono verificarsi anche altri sintomi legati agli effetti sul sistema nervoso centrale, tra cui mal di testa, vomito, ritenzione urinaria, riduzione della peristalsi intestinale, bradicardia ed ipotensione.

#### *Misure d'emergenza:*

- Ventilazione assistita ed altri trattamenti sintomatici.
- Somministrazione parenterale di un antagonista oppioide, generalmente naloxone. Naloxone ha una breve emivita plasmatica rispetto ai metaboliti attivi della codeina. Per ottenere la completa inversione della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi, la somministrazione di naloxone deve essere generalmente ripetuta in bolo o infusione continua.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Oppioidi in combinazione con analgesici non oppioidi

Codice ATC: N02AJ06

CODAMOL è una specialità farmaceutica a base di paracetamolo e codeina, classificata tra i farmaci analgesici ed antipiretici, indicata nel trattamento sintomatologico delle affezioni dolorose.

Il paracetamolo occupa un posto di rilievo tra gli antalgici-antipiretici. Essendo inoltre un farmaco non salicilico, esso è ben tollerato a livello gastrico, e può quindi essere utilizzato in caso di intolleranza ai salicilati.

La codeina è un analgesico ad azione centrale debole. Esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi  $\mu$ , anche se la codeina ha una bassa affinità per questi recettori, e il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. La codeina, in particolare in combinazione con altri analgesici come il paracetamolo, ha dimostrato di essere efficace nel dolore nocicettivo acuto.

L'associazione paracetamolo-codeina è dotata di effetto antalgico maggiore rispetto ai singoli componenti e più duraturo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Paracetamolo

Il paracetamolo viene assorbito a livello gastro-intestinale rapidamente e quasi totalmente, con rapida diffusione nei liquidi organici e debole legame alle proteine plasmatiche; ha una emivita di circa 2 ore. A livello epatico viene metabolizzato ed eliminato per via urinaria in forma di glicuronoconiugati (60-80%), solfoconiugati (20-30%) e come tale solo in piccola parte (meno del 5%). Una piccola percentuale (4% circa) ad opera del citocromo P 450 dà luogo ad un metabolita che viene coniugato dal glutazione; la quantità di tale metabolita aumenta in caso di intossicazione da sovradosaggio.

### Codeina

La codeina è assorbita rapidamente a livello intestinale, con emivita di circa 3 ore; a livello epatico viene trasformata in glicuronoconiugati inattivi ed escreta per via urinaria. La codeina attraversa la barriera placentare.

### *Gruppi speciali di pazienti metabolizzatori lenti ed ultrarapidi dell'enzima CYP2D6*

La codeina è metabolizzata principalmente tramite glucuroconiugazione, ma attraverso una via metabolica minore, quale l'O-demetilazione, essa viene convertita in morfina. Questa trasformazione metabolica è catalizzata dall'enzima CYP2D6. Circa il 7% della popolazione di origine caucasica presenta un deficit dell'enzima CYP2D6 dovuto a variazione genetica. Questi soggetti sono detti metabolizzatori lenti e possono non beneficiare dell'effetto terapeutico atteso poiché incapaci di trasformare la codeina nel suo metabolita attivo morfina.

Viceversa circa il 5.5% della popolazione in Europa occidentale è costituito da metabolizzatori ultrarapidi. Questi soggetti presentano uno o più duplicati del gene CYP2D6 e quindi possono presentare concentrazioni più alte di morfina nel sangue con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse (vedi anche paragrafi 4.4 e 4.6). L'esistenza di metabolizzatori ultra-rapidi va considerata con particolare attenzione nel caso di pazienti con insufficienza renale nei quali si potrebbe verificare un aumento della concentrazione del metabolita attivo morfina-6-glucoronide. La variazione genetica relativa all'enzima CYP2D6 può essere accertata dal test di tipizzazione genetica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate. Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo. Il paracetamolo è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. Il suo profilo tossicologico non viene potenziato dalla associazione con codeina.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Compresse rivestite con film:

Nucleo: idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, cellulosa microcristallina (E 460), povidone (E 1201), idrossipropilcellulosa (E 463), magnesio stearato (E 572), acido stearico (E 570), silice colloidale anidra (E 551).

Rivestimento: polivinil alcol (E 1203), titanio biossido (E 171), macrogol 3350 (E 1521), talco (E 553b).

Compresse effervescenti:

Acido citrico, sodio bicarbonato, sodio carbonato, sorbitolo (E 420), aspartame (E 951), aroma arancia, aroma limone, docusato sodico, simeticone.

**6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità specifiche.

**6.3 Periodo di validità**

Compresse rivestite con film: 4 anni.

Compresse effervescenti: 3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Compresse rivestite con film

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse effervescenti

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il tubo nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Compresse rivestite con film

Astuccio di cartone litografato, contenente un blister di Al – PVDC – PVC.

Confezione da 16 compresse divisibili.

Compresse effervescenti

Astuccio di cartone litografato, contenente due tubi in polipropilene con tappo in polietilene.

Confezione da 16 compresse divisibili.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABIOGEN PHARMA S.p.A.

Via Meucci, 36

Loc. Ospedaletto - Pisa

**8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Codamol 500 mg + 30 mg compresse rivestite con film - 16 compresse divisibili: A.I.C. n. 037021021

Codamol 500 mg + 30 mg compresse effervescenti - 16 compresse divisibili: A.I.C. n. 037021019

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: Aprile 2018

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2025