

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Paracetamolo + Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Paracetamolo + Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente  
Una bustina contiene 500 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina Fosfato.

Eccipienti con effetti noti: maltitolo, sodio e aspartame (E 951).  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato effervescente.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La combinazione paracetamolo e codeina è indicata nel trattamento sintomatico delle affezioni dolorose acute e croniche anche accompagnate da iperpiressia (ad es. dolore odontostomatologico, osteo-articolare, postoperatorio e ginecologico).

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

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.

Granulato effervescente

Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni

1-2 bustine di Paracetamolo + Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente secondo necessità fino a 3 volte al giorno.

Paracetamolo + Codeina Angelini granulato effervescente va sciolto in mezzo bicchiere d'acqua ed assunto ad intervalli di almeno 4 ore.

#### *Popolazione pediatrica*

Bambini di età inferiore ai 12 anni

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).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti affetti da grave anemia emolitica.

Grave insufficienza epatocellulare.  
Insufficienza respiratoria.

Il granulato effervescente contiene aspartame e pertanto è controindicato nei casi di fenilchetonuria (vedere paragrafo 4.4).

In tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno a causa di un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).

**Gravidanza** (vedere paragrafo 4.6)

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.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni a carico del rene e del sangue (paracetamolo) o dipendenza (codeina).

Nelle persone anziane l'uso prolungato degli alcaloidi dell'oppio può aggravare una preesistente patologia (cerebrale, vescicale, etc.).

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica. In tali casi è consigliabile distanziare le dosi di almeno 8 ore.

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

Usare con cautela nei soggetti con carenza di glucosio-6 fosfato deidrogenasi.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare a Paracetamolo + Codeina Angelini qualsiasi altro farmaco (vedere anche paragrafo 4.5).

#### Metabolizzatori ultrarapidi e intossicazione da morfina - 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 ultrarapido 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 sierici di morfina attesi.

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.

Le stime di prevalenza di metabolizzatori ultrarapidi in diverse popolazioni sono riassunti di seguito:

Popolazione	Prevalenza%
Africani/Etiopi	29%
Africani Americani	3,4% a 6,5%
Asiatici	1,2% a 2%
Caucasici	3,6% a 6,5%
Greci	6,0%
Ungheresi	1,9%
Nord Europei	1-2%

### Uso post-operatorio nei bambini

In letteratura sono stati riportati casi in cui la codeina, somministrata a bambini successivamente ad 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). Tutti i bambini hanno ricevuto dosi di codeina che erano all'interno dell'intervallo di dose appropriato; tuttavia non vi erano evidenze che questi bambini fossero ultra-rapidi o forti metabolizzatori 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, tra cui 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.

### Rischio dall'uso concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Paracetamolo + Codeina Angelini e farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se è stata presa la decisione di prescrivere Paracetamolo + Codeina Angelini insieme a medicinali sedativi, deve essere utilizzata 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, è fortemente raccomandato informare i pazienti e i loro familiari di tener conto di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

#### Paracetamolo e Codeina Angelini contiene

**Maltitolo:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari d'intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. Può avere un lieve effetto lassativo. Il valore calorico del maltitolo è di 2,3 kcal/g.

**Sodio:** 12,3 mmoli (282,9 mg) di sodio per bustina equivalente al 14% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

**Aspartame:** una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso a chi è affetto da fenilchetonuria (vedere il paragrafo 4.3)

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Durante il trattamento non assumere alcoolici, psicofarmaci e antistaminici che possono potenziare l'azione della codeina. In caso di dieta iposodica, si tenga presente che Paracetamolo + Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente contiene circa 300 mg di sodio in ogni bustina. Nel corso di terapie con anticoagulanti orali è opportuno ridurre le dosi.

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

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

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

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

##### Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale del paracetamolo. 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.

Benché non sia stata confermata un'attività teratogena della codeina è consigliabile non impiegarla nel primo trimestre di gravidanza. Il prodotto attraversa la barriera placentare e può produrre effetti depressori sul SNC del feto.

##### Allattamento

Codeina non deve essere usata durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

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, possono essere presenti nel latte materno livelli più elevati di metabolita attivo morfina, e in rarissimi casi, possono provocare sintomi di tossicità da oppioidi nel neonato, che possono essere fatali.

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

La codeina può dare sonnolenza e di ciò devono essere avvertiti coloro che conducono autoveicoli o attendono all'uso di macchine che richiedono integrità del grado di vigilanza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, pancreatite, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria) reazioni gastrointestinali e vertigini.

In rari casi possono manifestarsi sonnolenza e depressione respiratoria.

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**

Il sovradosaggio si manifesta con nausea, vomito, anoressia, pallore, dolori addominali (paracetamolo) depressione respiratoria, cianosi, sonnolenza, prurito, atassia, miosi, convulsioni, orticaria (codeina), acidosi metabolica, aumento delle transaminasi, della latticodeidrogenasi e della bilirubina. È consigliabile un immediato ricovero ospedaliero, praticare al più presto una lavanda gastrica, dosare il paracetamolo nel sangue e, qualora elevato, somministrare N-acetilcisteina endovenosa o per via orale e naloxone come antagonista della codeina.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, alcaloidi naturali dell'oppio, codice ATC: N02AA59

La codeina è un analgesico ad azione centrale debole. Codeina 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. Codeina, in particolare in combinazione con altri analgesici come paracetamolo, ha dimostrato di essere efficace nel dolore nocicettivo acuto. L'associazione paracetamolo-codeina possiede un'attività antalgica superiore a quella dei suoi componenti presi singolarmente, con un effetto nettamente più prolungato nel tempo. La loro azione è sinergica in quanto il paracetamolo agisce sui meccanismi biochimici centrali e periferici del dolore, mentre la codeina interagisce con i recettori oppioidi.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il paracetamolo e la codeina hanno infatti caratteristiche farmacocinetiche sovrapponibili e caratterizzate da un rapido assorbimento intestinale e da una totale biodisponibilità, da una scarsa affinità per le proteine plasmatiche ed un'altrettanto rapida distribuzione nei tessuti. Il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico e l'escrezione, prevalentemente urinaria, si completa entro 24 ore. Anche la codeina viene metabolizzata dal fegato ed escreta con le urine principalmente sotto forma di metaboliti inattivi glucuroconiugati.

La codeina attraversa la barriera feto-placentare e passa nel latte materno.

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 ultra-rapidi. 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 sezioni 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**

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato un potenziamento negativo tra i due principi attivi, le cui caratteristiche metaboliche restano immutate.

Per il paracetamolo non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paracetamolo + Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente

Ogni bustina contiene: **Maltitolo**; Mannitolo; **Sodio bicarbonato**; Acido citrico; Aroma limone; **Aspartame (E951)**; Polivinilpirrolidone; **Sodio docusato**.

### **6.2 Incompatibilità**

Il prodotto non presenta incompatibilità verso altri composti.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Paracetamolo e Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente: Bustine termosaldato bipartite in carta-alluminio-polietilene - Scatola da 10 bustine.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A. - Viale Amelia, 70 - 00181 Roma

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Paracetamolo + Codeina Angelini 500 mg + 30 mg granulato effervescente:  
AIC 034370015

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 aprile 2002  
Data del rinnovo più recente: 15 maggio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco