# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROMOCODEINA 1,5 mg/ml sciroppo.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*100 mL di sciroppo contengono:*
Principio attivo: codeina fosfato 150 mg.
Eccipienti con effetti noti: etanolo e saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Sedativo della tosse.

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

10 - 15 ml al giorno, secondo l'età o a giudizio del medico, corrispondenti rispettivamente a 15 mg e 22,5 mg di codeina fosfato.
Alla confezione è annesso un misurino dosatore con tacche corrispondenti a 10 e 15 ml.
Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Popolazione pediatrica

Bambini di età inferiore a 12 anni:
La Codeina è controindicata nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Bambini di età compresa tra 12 e 18 anni:
La Codeina non è raccomandata per l'uso nei bambini di età compresa tra 12 e 18 anni con funzione respiratoria compromessa (vedere paragrafo 4.4).

## 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Insufficienza epato-cellulare grave, insufficienza respiratoria, stipsi ostinata. Non somministrare durante o nelle due settimane successive al trattamento con inibitori delle monoaminossidasi, nei pazienti per i quali è noto che sono metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6, né contemporaneamente ad altri farmaci appartenenti al gruppo degli analgesici-narcotici.
Controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni, a causa di un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita, e nelle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Metabolismo del CYP2D6
La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, il suo metabolita attivo. Se un paziente ha una carenza o una totale mancanza di questo enzima, non si otterrà un adeguato effetto terapeutico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore estensivo o ultra-rapido, vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi, anche alle dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono rapidamente la codeina in morfina, generando dei livelli sierici di morfina più elevati del previsto.

I sintomi generali della tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respirazione superficiale, pupilla miotica, nausea, vomito, costipazione e inappetenza. Nei casi gravi, possono manifestarsi sintomi di depressione respiratoria e circolatoria, che possono essere pericolosi per la vita e, molto raramente, fatali.

Di seguito vengono riepilogate le stime della prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni:

| Popolazione | Prevalenza % |
|---|---|
| Africana/etiope | 29% |
| Afroamericana | 3.4% - 6.5% |
| Asiatica | 1.2%-2% |


Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | |
|---|---|
| Caucasica | 3.6% - 6.5% |
| Greca | 6.0% |
| Ungherese | 1.9% |
| Nord-europea | 1% - 2% |

Il rischio di intossicazione è più alto nei soggetti metabolizzatori ultra – rapidi con ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).
E' stato riportato un caso fatale 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 (vedere paragrafo 4.6).

Il prodotto può dare assuefazione ed essere oggetto di abuso voluttuario. Cautela richiede l'impiego del preparato specie ad alte dosi e/o per lunghi periodi di trattamento negli anziani in quanto gli alcaloidi dell'oppio possono determinare un aggravamento di una preesistente sintomatologia (disturbi cerebrali, difficoltà alla minzione, atonia intestinale, ecc.).

In pazienti con asma o enfisema polmonare, l'uso indiscriminato di antitussivi può aggravare l'insufficienza respiratoria in seguito ad un incremento della viscosità delle secrezioni bronchiali e alla soppressione del riflesso tussigeno.
La codeina dovrebbe essere utilizzata con cautela in pazienti debilitati e in pazienti che hanno subito una toracotomia o laparatomia poiché la soppressione del riflesso tussigeno può portare alla riduzione delle secrezioni post operatorie.
Attenersi con scrupolo alle dosi consigliate.
Durante la terapia è sconsigliabile l'assunzione di alcol. Non somministrare a stomaco vuoto.

Rischio derivante dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa, come benzodiazepine o farmaci benzodiazepino-correlati:

L'uso concomitante di BROMOCODEINA e farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine o farmaci benzodiazepino-correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere limitata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se viene prescritta BROMOCODEINA insieme a farmaci ad azione sedativa deve essere utilizzata la più bassa dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per riconoscere segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tal proposito è fortemente raccomandato mettere al corrente i pazienti e chi si prende cura di loro di questi sintomi


Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

(vedere paragrafo 4.5).

Bambini con funzione respiratoria compromessa
La codeina non è raccomandata per l'uso in bambini nei quali vi è una potenziale compromissione della funzione respiratoria, inclusi disturbi neuromuscolari, condizioni respiratorie o cardiache gravi, infezioni epatiche o del tratto respiratorio superiore, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da morfina.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
Bromocodeina contiene saccarosio (60 g ogni 100 ml di sciroppo). Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

## 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La codeina può potenziare gli effetti di altri agonisti oppioidi, anestetici generali, tranquillanti, antistaminici, sedativi ed ipnotici, antidepressivi triciclici, inibitori delle monoaminossidasi, alcol ed altri depressori del sistema nervoso centrale. L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi indesiderabili effetti da interazione.

Farmaci ad azione sedativa, come benzodiazepine o farmaci benzodiazepino-correlati:
L'uso concomitante di oppioidi e farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine o farmaci benzodiazepino-correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere mantenute le più basse possibili (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6. Gravidanza e allattamento

Durante la gravidanza il prodotto va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Poiché gli oppioidi superano la barriera placentare è possibile la comparsa di depressione respiratoria neonatale.
La codeina è controindicata nelle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).
A dosi terapeutiche normali, la codeina e il suo metabolita attivo possono essere presenti nel latte materno a dosi molto basse ed è improbabile che possano influenzare negativamente il lattante.
Tuttavia, se la paziente è una metabolizzatrice ultra rapida del CYP2D6, nel latte materno possono essere presenti livelli più elevati del metabolita attivo, la morfina, che molto raramente


Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Poiché durante il trattamento non sono infrequenti sonnolenza e sedazione di ciò dovrebbero essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

## 4.8. Effetti indesiderati

Alle dosi terapeutiche possono manifestarsi, specie nelle persone anziane, alcune reazioni avverse, tra cui:

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito e stipsi. Sono stati occasionalmente descritti casi di pancreatite acuta

Patologie del sistema nervoso
Sedazione e sonnolenza. Occasionalmente sono state descritte cefalea, vertigini, astenia, agitazione.
Patologie renali e urinarie
Ritenzione urinaria
Sulla base degli studi disponibili e delle segnalazioni spontanee non è stato possibile stabilire la frequenza delle reazioni avverse sopra riportate.

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 dell' Agenzia Italiana del Farmaco (Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9. Sovradosaggio

I più importanti sintomi di avvelenamento da oppiacei segnalati sono: coma profondo, riduzione della frequenza respiratoria, caduta della pressione arteriosa, miosi, riduzione della diuresi, caduta della temperatura corporea, edema polmonare. Il trattamento di emergenza prevede come primo presidio un adeguato ripristino della funzione respiratoria. L'antidoto di elezione è considerato il naloxone che deve essere somministrato e.v. alla dose di 0,4 mg. Tale dose può essere ripetuta dopo 2-3 minuti. Nei bambini la dose consigliata è di 0,01 mg/kg.


Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sedativi della tosse, escluse le associazioni espettoranti
Codice ATC: R05DA04

La codeina determina la soppressione del riflesso tussigeno agendo direttamente sul centro della tosse e sembra esercitare un effetto seccante sulla mucosa del tratto respiratorio e aumentare la viscosità delle secrezioni bronchiali.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La codeina è ben assorbita lungo il tratto gastrointestinale. Dopo somministrazione orale il picco relativo all'effetto antitussivo si raggiunge dopo 1-2 ore e l'attività antitussiva può persistere per 4 ore.
La codeina viene escreta nel latte materno e attraversa la barriera placentare.
Come altri derivati fenantrenici la codeina è metabolizzata nel fegato. Il farmaco subisce una O-demetilazione, una N-demetilazione e una coniugazione parziale con acido glucuronico. Viene escreta nelle urine come norcodeina e morfina sia in forma libera che coniugata. Trascurabili quantità di codeina e dei suoi metaboliti si ritrovano nelle feci.

Gruppi speciali di pazienti metabolizzatori lenti ed ultrarapidi dell’enzima CYP2D6
La codeina è metabolizzata principalmente tramite glucuroconiugazione, ma attraverso 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 (vedere paragrafi 4.4 e 5.6).
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


Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

concentrazione del metabolita attivo morfina – 6 – gulcoronide.
La variazione genetica relativa all'enzima CYP2D6 può essere accertata dal test di tipizzazione genetica.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Le $DL_{50}$ (mg/kg) della codeina nell'animale da laboratorio sono:

| | *topo* | *ratto* | *coniglio* |
|---|---|---|---|
| *os* | 400 | 540 | 100 |
| *e.v.* | 65 | 55 | --- |
| *s.c.* | 180 | 330 | 35 |

- *Farmacologia*
- *Farmacocinetica*

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

100 mL di sciroppo contengono:
Eccipienti: sodio benzoato, estratto fluido cacao-caffè, etanolo, glicerolo, saccarosio,
acqua depurata.

### 6.2. Incompatibilità

Non sono noti casi di incompatibilità chimico-fisica con altre sostanze.

### 6.3. Periodo di validità

2 anni

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 200 ml. Alla confezione è annesso un misurino dosatore in polipropilene.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Nessuna istruzione particolare

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

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Via Sette Santi 3, Firenze.

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 000380028.

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

Data della prima autorizzazione: 11 Febbraio 1946
Data del rinnovo più recente: Maggio 2010.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 05/11/2019

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*