

## **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paracetamolo e Codeina Alter 500 mg + 30 mg compresse effervescenti

### **2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Paracetamolo e Codeina Alter 500 mg +30 mg compresse effervescenti

Ogni compressa effervescente contiene:

principi attivi: paracetamolo 500 mg, codeina fosfato 30 mg.

Eccipienti con effetti noti: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse effervescenti

### **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 nei pazienti di età superiore ai 12 anni per il trattamento del dolore moderato acuto che non è adeguatamente controllato da altri analgesici come il paracetamolo o ibuprofene (da solo)

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La durata del trattamento deve essere limitata a 3 giorni e se non si ottiene un'efficace sollievo dal dolore, il paziente/o chi si prende cura del paziente deve contattare un medico.

*Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni:*

1-2 compresse a seconda dell'entità del dolore 1-3 volte al giorno ad intervalli di almeno 4 ore. In caso di grave insufficienza renale l'intervallo tra due somministrazioni deve essere di almeno 8 ore.

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

*Anziani:*

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

*I 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).

### **4.3 Controindicazioni**

Correlate al paracetamolo

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi e in quelli affetti da grave anemia emolitica. Grave insufficienza epatocellulare e patologie epatiche in fase attiva.

Correlate alla codeina

- Ipersensibilità alla codeina.
- La codeina è controindicata in casi di insufficienza respiratoria, indipendentemente dal grado, in quanto ha un effetto depressivo sui centri respiratori.
- 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)"
- 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 d'impiego**

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

Non somministrare 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 (paracetamolo) (vedere paragrafo 4.5).

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela in soggetti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min) o epatica.

Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia.

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.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche la voce "Interazioni".

In caso di reazioni allergiche si deve sospendere la somministrazione. È opportuno, per la presenza di codeina, non assumere bevande alcoliche; la codeina può provocare aumento dell'ipertensione intracranica.

Nei pazienti che hanno subito l'asportazione della cistifellea, la codeina può indurre dolore addominale biliare o pancreatico acuto, generalmente associati con anomalie nei test di laboratorio, indicative di spasmo dello sfintere di Oddi.

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

Questo medicinale contiene 219,6 mg di sodio (pari a 9,5 mEq) per dose (1 compressa effervescente), equivalente a 10,98% della assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dal WHO.

La dose massima giornaliera di questo medicinale equivale a 65,88% della assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dal WHO.

In caso di dieta iposodica, si deve considerare Paracetamolo Codeina Alter ad alto contenuto di sodio.

In caso di dieta iposodica, occorre tener presente che 1 compressa effervescente di Paracetamolo Codeina Alter contiene 219.6 mg di sodio (pari a 9,5 mEq).

#### 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 non si otterrà un sufficiente effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore rapido 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 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%               |

#### Rischio dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Paracetamolo e Codeina Alter e medicinali sedativi quali 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 Paracetamolo e Codeina Alter in concomitanza a 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 attentamente seguiti per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### 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 ad eventi avversi rari, ma pericolosi per la vita, eventi avversi tra cui il decesso (vedere anche paragrafo 4.3).

Tutti i bambini hanno ricevuto dosi di codeina che erano all'interno dell'intervallo di dosaggio 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.

Nel 5.5% circa della popolazione dell'Europa occidentale anche a dosi terapeutiche può prodursi un quantitativo più alto dei metaboliti attivi morfino-simili a causa della elevata attività dell'enzima CYP2D6 (metabolismo ultrarapido). È stato riportato un caso d'intossicazione da morfina a dosi terapeutiche di codeina in un metabolizzatore ultra-rapido. Il rischio di intossicazione è più alto nei soggetti metabolizzatori ultra-rapidi con ridotta funzionalità renale (vedere anche paragrafo 5.2).

I sintomi di sovradosaggio da morfina ed il suo trattamento sono descritti nel paragrafo 4.9.

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 anche paragrafo 4.6).

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

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

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). Nel corso di terapie con anticoagulanti orali si consiglia di ridurre le dosi.

##### 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 glutetimmide, 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.

Gli effetti degli alcaloidi dell'oppio possono essere potenziati da altri farmaci depressori come sedativi, tranquillanti ed antistaminici.

#### Medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati

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

#### **Paracetamolo e Codeina Alter è controindicato in combinazione con:**

- Agonisti ed antagonisti della morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina). In funzione del ridotto effetto analgesico dovuto al blocco competitivo dei recettori, con rischio di insorgenza di sindrome da rigetto.
- Alcool  
L'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici morfiniti.  
Lo stato di ridotta allerta può rendere pericoloso guidare e usare macchinari.
- *Naltrexone*

Vi è un rischio di ridotto effetto analgesico. Il dosaggio dei derivati della morfina deve essere aumentato se necessario.

#### **Può essere presa in considerazione la combinazione di Paracetamolo e Codeina Alter con:**

- Altri analgesici agonisti della morfina (alfentanil, destromoramide, destropropossifene, fentanyl, diidrocodeina, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo), farmaci antitussivi morfino-simili (destrometorfano, noscapina, folcodina), farmaci morfiniti soppressori della tosse (codeina, etimorfina) benzodiazepine, barbiturici, metadone.  
Aumentato rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.
- Altri farmaci ad azione sedativa: derivati della morfina (analgesici, soppressori della tosse e trattamenti di sostituzione), neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (meprobramato), ipnotici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mirtazapina, mianserina, trimipramina), antistaminici H1 ad azione sedativa, farmaci anti-ipertensivi ad azione centrale, baclofen e talidomide. Aumento dell'azione depressiva a livello centrale. Lo stato di vigilanza alterato può rendere pericoloso guidare o usare macchinari.

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

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

### Gravidanza

I dati epidemiologici sull'uso di dosi terapeutiche di paracetamolo orale indicano che non si verificano effetti indesiderati nelle donne in gravidanza. 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.

Per quanto attiene la presenza di codeina, se il farmaco è assunto al termine della gravidanza, vanno tenute in considerazione le sue caratteristiche morfinomimetiche (rischio teorico di depressione respiratoria nei neonati in caso di assunzione di alte dosi prima della nascita, rischio di sindrome da astinenza in caso di somministrazione cronica al termine della gravidanza).

Nella pratica clinica, sebbene in alcuni casi campione sia stato dimostrato un incremento del rischio di malformazioni cardiache, la maggior parte degli studi epidemiologici escludono il rischio di malformazioni.

Studi condotti su animali hanno dimostrato un effetto teratogeno.

#### Allattamento

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

Alle normali dosi terapeutiche codeina ed 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 ultra-rapido metabolizzatore 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.

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

Il prodotto può causare sonnolenza e di ciò devono essere avvertiti conducenti di veicoli e le persone che usano macchinari.

#### **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 d'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, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

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

|  |   |
|--|---|
| <b>Alterazioni del sangue e del sistema linfatico</b>    | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Leucopenia                          |
| <b>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</b>       | Diarrea<br>Dolore addominale  |
| <b>Alterazioni del sistema epatobiliare</b>              | Aumento degli enzimi epatici  |
| <b>Alterazioni del sistema immunitario</b>               | Shock anafilattico<br>Edema di Quincke<br>Reazioni di ipersensibilità |
| <b>Indagini diagnostiche</b>                             | Diminuzione dei valori delle INR<br>Aumento dei valori delle INR      |
| <b>Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo</b> | Orticaria<br>Eritema<br>Rash  |
| <b>Alterazioni del sistema vascolare</b>                 | Ipotensione (come sintomo di anafilassi)                              |

In caso di iperdosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

A dosi terapeutiche, gli effetti indesiderati correlati alla codeina sono paragonabili a quelli degli altri oppioidi, sebbene sono più rari e più modesti. È possibile il verificarsi di:

- stipsi, nausea, vomito
- sedazione, euforia, disforia
- miosi, ritenzione urinaria
- reazioni di ipersensibilità (prurito, orticaria e rash)
- sonnolenza, vertigini
- broncospasmo, depressione respiratoria
- sindrome da dolore addominale acuto, di tipo biliare o pancreatico, che suggeriscono spasmo dello sfintere di Oddi, che si verifica in particolare nei pazienti che hanno subito l'asportazione della cistifellea.

A dosaggi superiori a quelli terapeutici: vi è un rischio di dipendenza 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.

#### 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 ricevano 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 7,5g 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 uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 o 4 giorni.

### *Misure di emergenza:*

- Ospedalizzazione immediata
- Prima di iniziare il trattamento prelevare una 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'NAC 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 una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

### *Codeina*

Segnali negli adulti:

Depressione acuta dei centri respiratori (cianosi, ridotta funzionalità respiratoria), sonnolenza, rash, vomito, prurito, atassia, edema polmonare (raro).

Segnali nei bambini (dose tossica: 2 mg/kg come singola dose):

Ridotta funzionalità respiratoria, arresto respiratorio, miosi, convulsioni, segnali di rilascio di istamina: rossore facciale e gonfiore, orticaria, collasso, ritenzione urinaria.

*Misure di emergenza:*

- Ventilazione assistita.
- Somministrazione di naloxone.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, alcaloidi naturali dell'oppio; codice ATC: N02AJ06

Paracetamolo e Codeina Alter è una specialità farmaceutica a base di paracetamolo e codeina, classificata tra i farmaci analgesici ed antipiretici anilidi (paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici; atc: N02BE51), 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 vantaggiosamente utilizzato in caso di intolleranza ai salicilati. La *codeina*, alcaloide naturale dell'oppio, interagisce con i recettori degli oppiacei del S.N.C. e periferico.

La *codeina* è un analgesico ad azione centrale debole. La 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 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

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 P450 da luogo ad un metabolita che viene coniugato dal

glutazione; la quantità di tale metabolita aumenta in caso di intossicazione da sovradosaggio. 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 ultra-rapidi. Questi soggetti presentano uno o più duplicati del gene CYP2D6 e quindi possono presentare concentrazioni più alte di morfina nel sangue con seguente 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**

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

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. Inoltre, è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed 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**

Sodio bicarbonato, sodio carbonato, acido citrico, sodio docusato, povidone, saccarina sodica.

## **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità specifiche.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Proteggere da umidità e calore.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Tubo di alluminio chiuso da tappo in polietilene con protezione a gel di silice.  
Confezione di 16 compresse effervescenti

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Laboratori Alter S.r.l. Via Egadi, 7 - 20144 Milano

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

Paracetamolo e Codeina Alter 500 mg + 30mg compresse effervescenti: 16 compresse effervescenti AIC n. 037351018

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

19 aprile 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**