

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Codeisan 28,7 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 28,7 mg de fosfato de codeína hemihidrato (28 mg de fosfato de codeína) equivalente a 21,4 mg de codeína.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, planos y biselados, de color blanco, con una cara grabada con C y la otra ranurada.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento sintomático de la tos improductiva.
- Tratamiento del dolor moderado agudo en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Las dosis se deben individualizar para cada paciente (ver secciones 4.4 y 5.2). La codeína se debe utilizar en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Esta dosis se puede tomar hasta 4 veces al día, a intervalos no inferiores a 6 horas. La dosis máxima diaria de codeína no debe superar 240 mg.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas, pudiéndose reducir la dosificación a medida que vaya desapareciendo la sintomatología (ver sección 4.4.). La duración total del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

Adultos:

- Analgésico: La dosis recomendada es de 1 comprimido cada 6 horas. Si no se obtiene el efecto analgésico deseado se puede incrementar la dosis a 2 comprimidos por toma hasta un máximo de 6 comprimidos en 24 horas.
- Antitusígeno: La dosis recomendada es de 1 comprimido cada 6 horas.

Población pediátrica

Niños de 12 a 18 años de edad:

- Analgésico: La dosis recomendada para niños de 12 años de edad y mayores debe ser 1 comprimido cada 6 horas, cuando sea necesario. Si no se obtiene el efecto analgésico deseado se puede incrementar la dosis a 2 comprimidos por toma hasta un máximo de 6 comprimidos en 24 horas. La dosis máxima de codeína es de 240 mg diarios. La dosis se basa en el peso corporal (0,5-1 mg/Kg).
- Antitusígeno: La dosis recomendada es de 1 comprimido cada 6 horas.

No se recomienda el uso de codeína en niños de 12 a 18 años que presenten alterada la función respiratoria para el tratamiento sintomático de la tos (ver sección 4.4).

Niños menores de 12 años de edad:

La codeína está contraindicada en niños menores de 12 años para el tratamiento sintomático de la tos (ver sección 4.3).

Población de edad avanzada:

Debido a que estos pacientes pueden eliminar la codeína más lentamente, puede ser necesario un reajuste posológico. Se debe reducir la dosis máxima diaria y aumentar el intervalo de administración (ver secciones 4.4 y 5.2). La dosis debe ser individualizada para cada paciente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la codeína o sus derivados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en ataques agudos de asma, y en pacientes con depresión respiratoria.
- Pacientes con Íleo paralítico o en riesgo.
- Diarrea asociada a colitis pseudomembranosa causada por cefalosporinas, lincomicinas o penicilinas, ni en diarrea causada por intoxicación hasta que se haya eliminado el material tóxico del tracto gastrointestinal.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para el tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- En niños menores de 12 años para el tratamiento sintomático de la tos debido a un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves con riesgo para la vida.
- En mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultrarápidos de CYP2D6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Este medicamento se debe administrar con precaución en pacientes con deterioro de la función cardíaca, hepática o renal, así como en casos de hipertrofia prostática, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), trastornos intestinales obstructivos o inflamatorios, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar (incluyendo pancreatitis aguda), hipotiroidismo, esclerosis múltiple y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.
- Las personas de edad avanzada o debilitadas suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento especialmente a la depresión respiratoria. En esta población pueden ser necesarias dosis menores o intervalos de dosificación más prolongados.

- En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada, codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pudiendo aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.
- Al igual que otros opiáceos, codeína, puede inhibir el peristaltismo empeorando el estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico. Por sus efectos en el sistema digestivo puede enmascarar el diagnóstico o la evolución clínica de pacientes con procesos abdominales agudos.
- Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de codeína y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de recetar codeína concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser controlados de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben conocer estos síntomas (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

- **Metabolismo CYP2D6**

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un efecto terapéutico adecuado. Se estima que un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia %
Africanos/Etíopes	29%
Afroamericanos	3,4% a 6,5%
Asiáticos	1,2% a 2%
Caucásicos	3,6% a 6,5%
Griegos	6,0%
Húngaros	1,9%
Norte Europeos	1% -2%

- Uso postoperatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adeinoidectomía para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte (ver también sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

- Niños con función respiratoria alterada

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar alterada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

- Los menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos.
- *Abuso y dependencia:* La administración prolongada y excesiva de codeína, al igual que otros analgésicos opiáceos mayores, puede ocasionar dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. La codeína debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de drogas. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración.
- La duración total del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de opiáceos como positivo.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alcohol: Puede potenciar el efecto depresor sobre el SNC de la codeína, incrementando la somnolencia. Evitar durante el tratamiento la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol (ver sección 4.7).

Depresores del SNC: La administración de Codeisan junto con otros fármacos depresores del SNC (analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, antidepresivos, antihistamínicos H1, neurolépticos, bloqueantes adrenérgicos) puede provocar depresión aditiva del SNC, por lo que deberá reducirse la dosis.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de uso").

El uso de codeína junto con un agonista parcial (buprenorfina) o antagonista (naltrexona) pueden precipitar o retrasar los efectos de la codeína.

La administración simultánea de codeína y anticolinérgicos puede provocar íleo paralítico y/o retención urinaria.

La administración simultánea de codeína e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o antidepresivos tricíclicos, puede potenciar los efectos de la codeína o los antidepresivos.

La administración simultánea de codeína e hidroxizina puede provocar aumento de la analgesia y sedación.

Algunas fenotiazinas aumentan la analgesia inducida por codeína, mientras que otras la disminuyen.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se recomienda el uso de codeína durante el primer trimestre de embarazo. El uso de codeína sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cercana al parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja el uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto.

El uso regular de codeína durante el embarazo puede causar dependencia física en el feto, lo que lleva a síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia:

La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia (ver sección 4.3).

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo pueden estar presentes en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en muy raras ocasiones esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La codeína puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. El alcohol puede potenciar este efecto, por lo que no se deben tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento (ver sección 4.5).

4.8. Reacciones adversas

A continuación se incluye un listado de las reacciones adversas con codeína, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define como no conocida al no poder estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	No conocida	cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso	No conocida	cefalea, somnolencia
Trastornos cardiacos:	No conocida	taquicardia, bradicardia y palpitaciones
Trastornos vasculares	No conocida	hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	No conocida	depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales:	No conocida	estreñimiento, nausea, vómitos, sequedad de boca, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	prurito
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	vértigo
Trastornos hepatobiliares	No conocida	espasmos biliares
Trastornos renales y urinarios	No conocida	retención urinaria

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sintomatología por sobredosis de codeína incluye: depresión respiratoria, El párrafo eliminado está incluido en el Core safety profile de nuestra compañía que se presentó con la variación somnolencia que puede progresar hasta el estupor y coma, flacidez músculo esquelético, bradicardia, hipotensión, miosis, piel fría y viscosa.

En caso de sobredosificación grave se puede producir apnea, colapso circulatorio, paro cardiaco y muerte.

El tratamiento consiste en aspiración y lavado gástrico para eliminar el medicamento no absorbido, seguidos de la administración de carbón activo por vía oral y la alcalinización de la orina, preferentemente con bicarbonato sódico, y normalizar la kalemia. Se controlará la respiración, restableciendo el intercambio respiratorio a través de una vía aérea permeable y mediante ventilación asistida.

En caso de depresión respiratoria se administrará naloxona

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: R05DA04. Supresores de la tos, excluyendo combinaciones con expectorantes. Alcaloides del opio y derivados.

La codeína es un fármaco antitusígeno de acción central, actúa directamente deprimiendo el centro de la tos situado a nivel medular de acción central. La codeína actúa en el SNC suprimiendo el reflejo de la tos.

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opioides μ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el efecto analgésico se debe a su conversión a morfina. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

El fosfato de codeína se absorbe a partir del tracto gastrointestinal de forma rápida y completa y desde los espacios intravasculares es rápidamente distribuido a los diversos tejidos del organismo, con especial preferencia hacia los órganos parenquimatosos como el hígado, bazo, y riñón. Tras su absorción, la codeína alcanza sus máximos niveles entre 1 y 2 horas aproximadamente después de la administración, los cuales se mantienen y persisten de 4 a 6 horas. La codeína atraviesa la barrera hematoencefálica y se encuentra en los tejidos fetales y en la leche materna. No se une, prácticamente, a las proteínas plasmáticas y no se acumula en los tejidos corporales. La vida media plasmática es de 2,5 a 4 horas.

Biotransformación:

La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. A través de una vía metabólica menor codeína por O-desmetilación se transforma en morfina. Este paso metabólico es catalizado por el enzima CYP2D6.

Poblaciones especiales: Metabolizadores CYP2D6 lentos y ultrarrápidos.

La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación a la codeína-6-glucurónido, pero a través de vías metabólicas alternativas se produce O-desmetilación a morfina y N-desmetilación a norcodeína. Después de la acción de ambos enzimas O-y N-desmetilación da lugar a normorfina. La morfina y norcodeína son transformadas en glucuro-conjugados. Codeína y sus metabolitos se excretan sin cambios principalmente por el tracto urinario en 48 horas ($84,4 \pm 15,9\%$). La O-desmetilación de la codeína a morfina es catalizada por el citocromo P450 2D6 isoenzima (CYP2D6), caracterizada por su polimorfismo genético, que puede afectar a la eficacia y la toxicidad de la codeína. Los polimorfismos genéticos de CYP2D6 derivan en los fenotipos ultrarrápidos, normal/extensivo y metabolizadores lentos. Los metabolizadores ultrarrápidos tienen uno o más duplicados de sus genes codificadores CYP2D6 y por lo tanto, presentan la actividad de CYP2D6 notablemente incrementada. Estos individuos generan concentraciones plasmáticas elevadas de morfina y, consiguientemente, un mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con la morfina-(ver también secciones 4.4 y 4.6). Esto es aún más importante si el paciente tiene insuficiencia renal, que puede conducir a mayores concentraciones del metabolito activo morfina-6-glucurónido. La composición genética de CYP2D6 se puede determinar mediante genotipado. La presencia de metabolizadores ultrarrápidos varía entre los diferentes grupos étnicos. Ocurre en el 30% de los etíopes, el 10% de los españoles y de la población de Italia, Turquía, Grecia y Portugal. Los metabolizadores ultrarrápidos, son sin embargo, más raros en el norte de Europa (alrededor del 1%) y prácticamente inexistentes en Asia. Alrededor del 7% de la población caucásica carece debido su composición genética de una enzima CYP2D6 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos codeína puede ser menos eficaz debido ausencia de formación de morfina.

Eliminación

La semivida de eliminación de la codeína es de aproximadamente 3-4 horas. La eliminación de la codeína es, pues, principalmente por vía renal y el 90% de la dosis oral se excreta durante las 24 horas posteriores a la administración. Los productos excretados por la orina consisten en codeína libre y en su derivado glucurónido-conjugado (alrededor del 70%), norcodeína libre y conjugada (alrededor del 10%), morfina

libre y conjugada (alrededor del 10%), normorfina (4%) e hidrocodona (1%). El resto de la dosis se excreta por las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Algunos estudios en animales revelan una posible inducción de malformaciones congénitas y retrasos de osificación con la codeína. Por todo ello, no debe administrarse durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Talco (E-553b),
fosfato cálcico dibásico,
celulosa microcristalina (E-460i),
estearato de magnesio (E-470b),
dióxido de silicio coloidal (E-551) y
carboximetilalmidón sódico tipo A

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

60 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/Al. Envases conteniendo 10 y 20 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta. 28108 Alcobendas. Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1.778

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Codeisan comprimidos: Diciembre 1940

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018