

**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**  
**DETERMINAZIONE 27 marzo 2008**

**Modifica degli stampati dei medicinali contenenti il principio attivo codeina.**

IL DIRIGENTE  
dell'Ufficio di farmacovigilanza

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione, dell'ordinamento del personale dell'AIFA pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 145 del 29 giugno 2005;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Visto il decreto legislativo 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il parere della sottocommissione di farmacovigilanza dell'AIFA reso nella seduta del 10 marzo 2008;

Visto il parere della commissione tecnico-scientifica dell'AIFA reso nella seduta del 12 marzo 2008;

Ritenuto a tutela della salute pubblica dover provvedere a modificare gli stampati dei medicinali contenenti il principio attivo codeina;

Determina:

Art. 1.

1. E' fatto obbligo a tutte le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali, autorizzati con procedura nazionale, contenenti il principio attivo codeina di integrare gli stampati secondo quanto indicato nell'Allegato I che costituisce parte della presente determinazione.

2. Le modifiche di cui al comma 1 - che costituiscono parte del decreto di autorizzazione rilasciato per ciascun medicinale - dovranno essere apportate immediatamente per il riassunto delle caratteristiche del prodotto e dal primo lotto di produzione successivo all'entrata in vigore della presente determina per i corrispondenti paragrafi del foglio illustrativo. Le confezioni in commercio non modificate e prodotte prima dell'entrata in vigore della presente determina potranno andare ad esaurimento scorte.

3. Gli stampati dei medicinali contenenti il principio attivo codeina, autorizzati con procedura nazionale successivamente alla data di entrata in vigore della presente determina, dovranno riportare anche quanto indicato nell'allegato 1, che costituisce parte della presente determina.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 27 marzo 2008

Il dirigente: Venegoni

## Allegato I

### MODIFICHE DA APPORTARE AGLI STAMPATI DEI MEDICINALI CONTENENTI CODEINA

Modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sezione 4.4 - Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Metabolizzatori ultrarapidi e intossicazione da morfina

Nel 5.5% circa della popolazione dell'Europa occidentale anche a dosi terapeutiche puo' prodursi un quantitativo piu' alto di metaboliti attivi morfino-simili a causa della elevata attivita' dell'enzima CYP2D6 (metabolismo ultrarapido). E' stato riportato un caso di intossicazione da morfina a dosi terapeutiche di codeina in un metabolizzatore ultra-rapido. Il rischio di intossicazione e' piu' alto nei soggetti metabolizzatori ultra-rapidi con ridotta funzionalita' renale (vedi anche sezione 5.2).

I sintomi di sovradosaggio da morfina ed il suo trattamento sono descritti nella sezione 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 (vedi anche sezione 4.6).

Sezione 4.6 - Gravidanza e allattamento

Allattamento

La codeina passa nel latte materno. Durante l'allattamento la codeina deve essere assunta con cautela, soltanto in mancanza di alternative terapeutiche efficaci, previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, alle piu' basse dosi efficaci e per brevi periodi di tempo. In questi casi monitorare il lattante per sonnolenza, difficolta' nella suzione o nella respirazione, riduzione del tono muscolare e miosi. E' opportuno raccomandare alla madre di segnalare al medico l'eventuale comparsa nel bambino di tali sintomi.

A dosi terapeutiche il rischio per il lattante e' basso, tuttavia la codeina puo' trasformarsi nel suo metabolita attivo morfina con notevoli differenze individuali (vedi anche sezioni 4.4 e 5.2). In alcune pazienti, infatti, la metabolizzazione della codeina puo' essere piu' rapida ed un maggior quantitativo di morfina puo' passare nel latte aumentando il rischio di reazioni avverse nel lattante. 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.

## Sezione 5.2 - Proprieta' farmacocinetiche

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

La codeina e' metabolizzata principalmente tramite glucuroconiugazione, ma attraverso una via metabolica minore, quale l'O-demetilazione, essa viene convertita in morfina. Questa trasformazione metabolica e' 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 poiche' incapaci di trasformare la codeina nel suo metabolita attivo morfina.

Viceversa circa il 5.5% della popolazione in Europa occidentale e' costituito da metabolizzatori ultra-rapidi. Questi soggetti presentano uno o piu' duplicati del gene CYP2D6 e quindi possono presentare concentrazioni piu' 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 puo' essere accertata dal test di tipizzazione genetica.

Modifiche al foglio illustrativo dei medicinali a base di codeina

### Allattamento

Il farmaco passa nel latte materno e si sono verificati rari casi di reazioni avverse nei lattanti. Pertanto, prima di iniziare la terapia con..., le donne che allattano devono consultare il proprio medico.

Qualora il trattamento con... sia ritenuto necessario, deve essere assunta la piu' bassa dose efficace del farmaco e per brevi periodi di tempo.

Il medico va contattato immediatamente se il bambino mostra sintomi e/o segni quali sonnolenza, difficolta' nella suzione, respirazione difficoltosa, riduzione del tono muscolare e miosi (restringimento della pupilla), che possono suggerire un sovradosaggio da morfina.