

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Toseína 2 mg/ml solução oral

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição por 5 ml:

codeína (sob a forma de fosfato de codeína hemi-hidratado) - 10 mg

Excipientes com efeito conhecido:

Aspartamo – 2 mg/ml

Sorbitol – 175 mg/ml

Azorrubina (E-122) – 0,05 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Toseína está indicado para o tratamento sintomático da tosse irritativa não produtiva.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Devem ser seguidas as instruções do médico assistente. As doses habituais recomendadas são:

Adultos: 5 a 10 ml de Toseína em intervalos de 4 a 6 horas, não ultrapassando a dose máxima diária de 60 ml.

População pediátrica

Crianças de idade inferior a 12 anos:

A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade (ver secção 4.3).

Crianças dos 12 aos 18 anos de idade:

A codeína não é recomendada para utilização em crianças dos 12 aos 18 anos de idade com função respiratória comprometida (ver secção 4.4).

Crianças com mais de 12 anos: 2,5 a 5 ml cada 4 a 6 horas; dose máxima diária de 30 ml.

Nos casos de insuficiência renal, hepática ou em doentes idosos podem ser necessárias outras recomendações posológicas, nomeadamente uma redução da dose ou um maior intervalo entre as administrações, assim como monitorização pelo médico assistente. (ver também secção 4.4)

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Não deve ser utilizado em caso de doença pulmonar obstrutiva crónica, depressão respiratória e ataques de asma agudos.
- Não deve ser administrado em caso de diarreia associada a colite pseudomembranosa, causada por cefalosporinas, lincomicinas ou penicilinas, nem em diarreia causada por intoxicação até que tenha sido eliminado todo o material tóxico do trato gastrointestinal.
- Não deve ser administrado em caso de antecedentes de abuso de drogas e hipersensibilidade a outros derivados opiáceos, devido à possibilidade de recorrências graves.
- Em crianças com menos de 12 anos de idade devido ao risco acrescido de desenvolvimento de reações adversas graves e potencialmente fatais.
- Em mulheres durante a amamentação (ver secção 4.6).
- Em doentes para os quais se saiba que são metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos deste medicamento, especialmente à depressão respiratória; para além do mais, os idosos são também propensos a padecer de hipertrofia, obstrução prostática e disfunção renal relacionada com a idade, havendo também uma maior probabilidade de surgir efeitos adversos devido à retenção urinária induzida pelos opiáceos. Uma vez que a população idosa pode metabolizar ou eliminar este fármaco de uma forma inferior à dos adultos jovens, poderão ser necessárias doses menores ou intervalos de dosagem mais largos.

Toseína deve ser administrado com precaução em determinados doentes, como os que apresentam uma diminuição da função cardíaca, hepática ou renal, assim como em casos de hipertireoidismo, esclerose múltipla, colite ulcerosa crónica, afeções da vesícula biliar e doenças que decorram com uma diminuição da capacidade respiratória.

A administração de codeína pode ocultar o diagnóstico ou a evolução clínica de doentes com processos abdominais agudos.

Tal como outros narcóticos, provoca reações adversas que podem ocultar a evolução clínica de doentes com traumatismos cranioencefálicos.

Com a administração repetida deste fármaco pode surgir uma dependência física e tolerância. A administração deve ser suspensa gradualmente após tratamentos prolongados.

Este medicamento contém aspartamo. Contém uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

Este medicamento contém sorbitol. 5 ml de solução oral contém 875 mg de sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. Doses de 60 ml deste medicamento podem ter efeito laxante moderado. O valor calórico do sorbitol é de 2,6 kcal/g.

Este medicamento contém azorrubina (E-122). Pode causar reações alérgicas.

Informa-se os desportistas que este medicamento contém um componente que pode estabelecer um resultado analítico positivo no controlo antidopagem.

Este medicamento não contém sacarose pelo que não está contraindicado em doentes diabéticos.

#### Metabolismo da CYP2D6

A codeína é metabolizada pela enzima hepática CYP2D6 em morfina, o seu principal metabolito. Se um doente tiver uma deficiência ou uma total ausência desta enzima, não será obtido um efeito terapêutico adequado. Estimativas indicam que a percentagem da população caucasiana com esta deficiência pode atingir os 7%. Contudo, se o doente for um metabolizador muito extenso ou ultrarrápido, existe o risco acrescido de desenvolver efeitos secundários de toxicidade opióide, mesmo nas doses normalmente prescritas. Estes doentes convertem rapidamente a codeína em morfina, o que resulta em níveis séricos de morfina superiores ao esperado.

Os sintomas gerais de toxicidade opióide incluem confusão, sonolência, respiração superficial, contração das pupilas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite. Em casos graves, a toxicidade opióide pode incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória, as quais podem ser potencialmente fatais e, em casos muito raros, fatais.

As estimativas da prevalência de metabolizadores ultrarrápidos em diferentes populações são resumidas a seguir:

População	Prevalência, %
Africana/Etíope	29%
Afro-americana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucasiana	3,6% a 6,5%
Grega	6,0%
Húngara	1,9%
Norte da Europa	1% a 2%

#### Crianças com função respiratória comprometida

A codeína não é recomendada para utilização em crianças cuja função respiratória possa estar comprometida, incluindo distúrbios neuromusculares, condições cardíacas ou respiratórias graves, infecções do trato respiratório superior ou

pulmonares, politraumatismo ou de procedimentos cirúrgicos extensos. Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade causada pela morfina.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração de codeína juntamente com outros analgésicos narcóticos, antipsicóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares e outros depressores do SNC (incluindo o álcool), pode provocar uma depressão aditiva do SNC. A codeína também interatua com a buprenorfina e a naltrexona.

Os efeitos depressores respiratórios dos bloqueantes neuromusculares podem ser aditivos aos efeitos depressores respiratórios centrais da codeína.

A administração simultânea de codeína e anticolinérgicos pode provocar íleo paralítico e/ou retenção urinária, uma vez que o risco de surgir obstipação intensa está aumentado.

A administração simultânea de codeína e inibidores da MAO ou antidepressivos tricíclicos pode potenciar os efeitos da codeína ou dos antidepressivos.

A administração simultânea de codeína e hidroxizina pode provocar um aumento da analgesia e sedação.

Algumas fenotiazinas aumentam a analgesia induzida pela codeína, enquanto que outras diminuem.

O uso simultâneo com antidiarreicos antiperistálticos pode produzir um risco aumentado de obstipação intensa, bem como de uma depressão do SNC.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: a codeína atravessa a barreira placentária. Existem casos descritos de sintomas de abstinência em recém-nascidos de mães que foram medicadas durante a gravidez com codeína, pelo que se desaconselha a sua utilização durante o terceiro trimestre. Não deve ser utilizado, em qualquer caso, durante os primeiros três meses de gravidez, uma vez que não se pode excluir um ligeiro potencial teratogénico. É preferível não administrar este medicamento durante toda a gravidez.

Amamentação: encontra-se descrito na literatura que a codeína é excretada no leite materno. A codeína é contraindicada em mulheres durante a amamentação (ver secção 4.3).

Em doses terapêuticas normais, a codeína e o seu metabolito ativo podem estar presentes no leite materno em doses muito pequenas, sendo improvável que afetem adversamente o lactente. Contudo, se a doente for um metabolizador ultrarrápido da CYP2D6, podem estar presentes no leite materno níveis mais elevados do metabolito ativo, a morfina e em situações muito raras, pode resultar em sintomas de toxicidade opióide no lactente, a qual pode ser fatal.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A codeína pode produzir uma ligeira sonolência em pessoas sensíveis, podendo assim haver uma diminuição da capacidade mental e/ou física requeridas para a realização

de atividades potencialmente perigosas, como a condução de veículos ou de operar com máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis da codeína são comparáveis aos de outros opiáceos mas, nas doses terapêuticas, são mais raros e moderados.

As reações adversas características da classe dos opiáceos mais frequentes são as tonturas, sedação, náuseas e vômitos e sudorese. Além destas podem acontecer: euforia, disforia, estados confusionais, insónia, agitação, medo, alucinações, sonolência, alteração do humor, cefaleias, alterações da visão.

A nível do tubo digestivo referem-se dor abdominal, alterações do gosto, boca seca, perda de apetite e obstipação.

Do aparelho cardiovascular: colapso da circulação periférica, taquicardia, bradicardia, arritmias, hipertensão, hipotensão ortostática.

No aparelho genitourinário: espasmos dos esfíncteres, retenção urinária, oligúria, efeito antidiurético.

Há ainda a referir reações de hipersensibilidade, prurido, urticária, laringospasmo. Pode também mencionar-se a possibilidade de broncospasmo, alterações da regulação térmica, rigidez muscular e parestesias.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A ingestão acidental de doses muito elevadas pode produzir excitação inicial, ansiedade, insónias e posteriormente, em certos casos, sonolência que progride para um estado de estupor e coma, cefaleias, miose, alterações da tensão arterial, arritmias, secura da boca, reações de hipersensibilidade, pele fria e viscosa, taquicardia, convulsões, transtornos gastrointestinais, náuseas, vômitos e depressão respiratória. Na intoxicação grave pode surgir apneia, colapso circulatório, paragem cardíaca e morte.

De uma forma geral, o tratamento da sobredosagem é sintomático: deve-se restabelecer um intercâmbio respiratório adequado numa via aérea permeável e realizar ventilação assistida; deve administrar-se carvão ativado; a aspiração e a lavagem gástrica poderão ser úteis para eliminar o fármaco não absorvido, devendo ser seguidas da administração de carvão ativado.

O antagonista opiáceo cloridrato de naloxona é um antídoto contra a depressão respiratória e deve ser administrado por via intravenosa em doses apropriadas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.2.1 – Aparelho respiratório. Antitússicos e expetorantes. Antitússicos, código ATC: R05DA04

O fosfato de codeína, sal hidrossolúvel da codeína, é um analgésico-antitússico de ação central.

A codeína, derivado da morfina, possui igualmente ações analgésicas, e antidiarreicas, mas o seu efeito analgésico é moderado e é antitússico.

Suprime o reflexo da tosse através de ação direta central.

O efeito antitússico é alcançado com doses subanalgésicas ou com doses no limite inferior da janela terapêutica da sua utilização como analgésico. Mas a dose antitússica também possui um efeito analgésico moderado e sedativo leve.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A codeína administrada por via oral segue uma farmacocinética de modelo multicompartmental.

#### Absorção e Distribuição

A codeína e os seus sais são absorvidos no trato gastrointestinal. A absorção e a distribuição é muito rápida. A ingestão de fosfato de codeína produz pico plasmático em aproximadamente uma hora.

#### Biotransformação

A codeína é metabolizada no fígado, fundamentalmente por O-, e N- demetilação e glucuronoconjugação, obtendo-se como metabolitos a morfina, norcodeína, e seus conjugados, entre outros.

#### Eliminação

A codeína e os seus metabolitos são excretados quase totalmente pela urina, principalmente conjugados com o ácido glucurónico, pelo que se excreta na sua maior parte em formas inativas.

A semivida plasmática é cerca de 3-4 horas.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A codeína produz efeitos adversos similares aos outros opiáceos que incluem depressão respiratória, náuseas, vômitos, enjoos, obnubilação, disforia, obstipação, aumento da pressão no trato biliar, retenção urinária e hipotensão, mas possui menor possibilidade de criar dependência e menor potencial de abuso de outros agonistas opiáceos, pois a sua atividade é mais fraca com as doses habituais.

Os estudos em animais demonstraram que a codeína na dose única de 100 mg/kg produz um atraso da ossificação em ratazanas e aumento da reabsorção em doses de 120 mg/kg em ratos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Benzoato de sódio,  
Sorbitol,  
Aspartamo,  
Ácido cítrico mono-hidratado,  
Hidroxietilcelulose,  
Sacarina sódica (E-954),  
Aroma de contramarum,  
Essência de framboesa,  
Azorrubina (E-122),  
Água purificada.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

4 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Local fresco e seco, ao abrigo da luz.  
Não conservar acima de 25°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade incolor de 250 ml.

### 6.6 Instruções de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação ou manuseamento.  
A formulação pode ser administrada diretamente ou pode diluir-se a dose prescrita em água ou outro líquido não alcoólico.

## 7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Rua Consiglieri Pedroso, 123  
2730-056 Barcarena  
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 4792883 – 250 ml de solução oral, 2 mg/ml, frasco de polietileno de alta densidade incolor

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de setembro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO