

Nº Ref.:MT791426/16

CBG/GZR/RBSA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14920/16

Santiago, 19 de julio de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Jara Morales, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Grünenthal Chilena Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT791426, de fecha de 5 de julio de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS, Registro Sanitario Nº F-11231/16;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 5 de julio de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-11231/16 del producto farmacéutico CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016070529490704, emitido por Tesorería General de la República con fecha 5 de julio de 2016.

TERCERO: Las Resoluciones Exentas RW Nº3106/12 Y RW Nº2241/16; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; el Reglamento de Estupefacientes aprobado por el Decreto Supremo Nº 404 de 1983; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**, registro sanitario Nº F-11231/16, concedido a Grünenthal Chilena Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- El producto es un Estupefaciente y está sujeto a las disposiciones legales que establece el Reglamento de Productos Estupefacientes, Decreto Supremo Nº 404 de 1983 del Ministerio de Salud, las cuales deben considerarse y respetarse fehacientemente.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

4.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
NOTÉSE Y COMUNÍQUESE

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ

JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO

Av. Maipo 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
Codeipar 500/30 comprimidos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:

Paracetamol 500 mg

Codeína fosfato 30 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En adultos y niños mayores de 12 años está indicado en el tratamiento sintomático de estados dolorosos moderados a severos.

En niños mayores a 12 años podrá usarse únicamente después de haber descartado el uso de otro analgésico.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

La dosis general está condicionada a la cantidad unitaria de Codeína y al tipo de dolencia a tratar.

La dosis recomendada de Codeína en estos casos es de 0,5 a 1 mg/kg cada cuatro horas.

Sin embargo, en terapia oncológica estas dosis pueden aumentarse hasta 4 g de paracetamol al día y 30 – 60 mg de Codeína cada 4-6 horas asociadas a un neuroléptico, derivados opioides o coadyudantes diversos, según criterio médico y caso individual.

Se administran 1-2 comprimidos cada cuatro horas.

El intervalo mínimo entre dosis parciales debe ser de 4 horas.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 10 ml/min) el intervalo entre las tomas será de 8 horas.

SmPC V. 2.0 Jun.2016

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
ORIGINA MODIFICACIONES	
22 JUL 2016	
N° Ref.:	MT 791426/16
N° Registro:	F-11231/16
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

Uso prolongado

El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína, o a alguno de los excipientes de la formulación.

Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína.

Enfermedad hepática o renal grave.

Depleción del volumen sanguíneo y shock circulatorio.

Diarrea asociada con colitis pseudomembranosa causada por cefalosporinas, lincomicinas o penicilinas.

Diarrea causada por envenenamiento hasta que la sustancia tóxica se haya eliminado del tracto gastrointestinal.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrosis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

La codeína no debe ser utilizada en niños menores a 12 años.

En niños entre 12 y 18 años, no debe ser utilizada para el manejo del dolor tras ser sometido el paciente a una intervención de amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia y en pacientes para los que se haya comprobado que son del fenotipo metabolizadores ultrarápidos de la CYP2D6.

SmPC V. 2.0 Jun.2016

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento puede disminuir la capacidad física o mental de pacientes ambulatorios que se requieren para realizar tareas riesgosas.

Durante el tratamiento, los pacientes deben abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas.

Úsease con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, antecedentes convulsivos, abuso de drogas, lesión intracraneal o aumento de presión intracraneal pre-existente, con depresión respiratoria aguda, como asimismo, en aquellos con trastornos de la función renal y hepática o con infecciones virales.

No se ha establecido la seguridad del empleo del producto en el embarazo y lactancia.

El potencial de adicción de la codeína existe.

No administrar por más de cinco días en caso de dolor, por más de tres días en caso de fiebre, o por más de dos días en caso de dolor de garganta, sin consultar al médico.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrosis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad. Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionadamente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, insuficiencia cardiorrespiratoria crónica, asma bronquial, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/ día de paracetamol.

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Se ha informado de casos de niños que han desarrollado efectos adversos graves o fatales después de tomar codeína para el alivio del dolor posterior a una amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Se ha documentado en la literatura médica tres muertes y un caso de riesgo vital, por depresión respiratoria, todos en niños de dos a cinco años de edad que presentaban una enfermedad hereditaria que afecta la capacidad de metabolizar codeína en morfina, produciendo cantidades de esta última que son riesgosas para la vida o incluso fatales. Todos los niños habían recibido dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis habituales.

Los profesionales de la salud deben estar conscientes de los riesgos del uso de codeína en niños, particularmente en aquellos que han sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño. Si se decide prescribir Codeína, ella debe darse a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

Debe aconsejarse a los padres y cuidadores que observen la somnolencia inusual, confusión, o respiración ruidosa o con dificultad en el niño, que deben dejar de administrar el medicamento y buscar atención médica inmediatamente, ya que esos son signos de sobredosis.

Las personas que son metabolizadores ultrarrápidas de codeína convierten rápidamente la codeína a morfina, resultando en niveles de morfina superiores a los esperados, aun cuando codeína se prescriba a las dosis autorizadas, por lo que en ellos aumenta el riesgo de depresión respiratoria y/o muerte.

Es por ello que estos individuos están propensos a tener concentraciones plasmáticas más altas de morfina, las que pueden producir dificultad respiratoria que podría ser fatal. De esta forma, el uso de codeína después de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

una amigdalectomía y/o adenoidectomía, puede aumentar el riesgo de problemas respiratorios, e incluso de muerte, en niños que son "metabolizadores ultra- rápidos". El número estimado de "metabolizadores ultra-rápidos" es generalmente de 1 a 7 por 100 personas, pero en algunos grupos étnicos puede ser tan alto como 28 por cada 100 personas.

Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel.

No se recomienda el uso de codeína en adolescentes entre 12 y 18 años 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 importantes. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad por codeína y su metabolito morfina.

Uso en ancianos y niños

Las personas de edad avanzada suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento. No administrar a niños menores de 12 años de edad.

Uso en deportistas

Se informará a los deportistas que este medicamento contiene codeína, componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

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. Por esta razón debe ser prescrito y administrado con el mismo grado de precaución que otros analgésicos mayores, principalmente en pacientes con tendencia al abuso y adicción. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe evitarse el uso concomitante de agentes psicotrópicos particularmente de derivados fenotiazínicos, inhibidores de la MAO, otros opioides analgésicos, alcohol, antimuscarínicos y antagonistas analgésicos.

Relacionadas con Codeína:

Depresores del SNC

El uso simultáneo de otros opiáceos, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos, u otros depresores del SNC (incluyendo sedantes, hipnóticos,

SmPC V. 2.0 Jun.2016

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

anestésicos generales, antieméticos, fenotiazinas, otros tranquilizantes o alcohol) concomitantemente con codeína puede dar lugar a depresión adicional del SNC, depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Usar codeína con precaución y en dosis reducidas en pacientes que toman estos fármacos.

Mezcla de analgésicos opioides agonistas/antagonistas

La mezcla de analgésicos agonista/antagonista (por ejemplo, pentazocina, nalbufina y butorfanol) no debe administrarse a pacientes que han recibido o están recibiendo un tratamiento con un analgésico opiáceo agonista puro como la codeína. En estos pacientes, la mezcla de analgésicos agonistas/antagonistas puede reducir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia.

Anticolinérgicos

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica cuando se usan simultáneamente con analgésicos opiáceos incluyendo la codeína, puede resultar en un mayor riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo, el cual puede llevar a íleo paralítico.

Antidepresivos

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con codeína puede aumentar el efecto de cualquiera de los antidepresivos o la codeína. Los IMAO potencian notablemente la acción de la morfina, el principal metabolito de la codeína. La codeína no debe utilizarse en pacientes que toman inhibidores de la MAO o dentro de 14 días de interrumpir tal tratamiento.

Enzimas metabólicas

Pacientes que toman inductores o inhibidores del citocromo P-450 pueden demostrar una respuesta alterada a la codeína, por lo tanto, la actividad analgésica debe vigilarse. La codeína es metabolizada por las isoenzimas 3A4 y 2D6 del citocromo P-450. El uso concomitante de fármacos que inducen preferentemente N-desmetilación de codeína (citocromo P-450 3A4) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito inactivo de la codeína, norcodeína. Los fármacos que son inhibidores potentes de la O-desmetilación de la codeína (citocromo P-450 2D6) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos de la codeína, la morfina y la morfina-6-glucurónido. La contribución de estos metabolitos activos en el efecto analgésico total de la codeína no se entiende completamente, pero debe ser considerado.

Interacción con pruebas de laboratorio

Codeína puede causar una elevación plasmática de la amilasa y la lipasa debido al potencial de la codeína para producir espasmos del esfínter de Oddi. La determinación de estos niveles enzimáticos puede ser poco fiable por algún tiempo después de la administración de un agonista opioide.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

Otras interacciones reportadas son las siguientes:

Codeína presenta interacción con metoclopramida, domperidona, quinidina, cirprofloxacino, ritonavir, mexiletina y cimetidina. Otros tipos de medicamentos con los cuales interactúa de codeína son los antihipertensivos.

Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Relacionadas con paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

- Anticoagulantes orales (**acenocumarol**, **warfarina**): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- Anticolinérgicos (**glicopirronio**, **propanetelina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

- Anticonvulsivantes (**fenitoína**, **fenobarbital**, **metilfenobarbital**, **primidona**): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

- **Carbón activado:** disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- **Propranolol:** Puede potenciar la acción del paracetamol. Resinas de intercambio iónico (**colestiramina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina:** aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Asociaciones desaconsejadas:

- **Alcohol:** el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que deberían ser evitadas:

- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodíacepinas: riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- **Sangre:** aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

- **Orina:** pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

- **Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:** el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

- **Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:** en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas

4.6 Reacciones adversas

En general, el preparado es muy bien tolerado.

Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente por dosis elevadas, pueden presentarse signos de sobredosis como diarrea, pérdida del apetito, dolor estomacal, como asimismo, confusión, mareo, vértigos y convulsiones.

La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SmPC V. 2.0 Jun.2016

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas de paracetamol son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4)

Las reacciones adversas debidas a codeína son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas

Muy raras: Ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

4.7 Sobredosis

En caso de ingesta accidental o sobredosis se le debe indicar al paciente que acuda a un centro asistencial, con el estuche del producto o este folleto.

Paracetamol:

La sintomatología por sobredosis incluye, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, náuseas, depresión respiratoria, hipotensión con fallo circulatorio y coma profundo, mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Así mismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

FASE I (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia.

FASE II (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.

FASE III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST.

FASE IV (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica (en una sola toma) es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión. Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol: N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía I.V. durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

SmPC V. 2.0 Jun.2016

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

I) Adultos

1. Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

2. Dosis de mantenimiento:

a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.

b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

II) Niños

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 4 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/ml.

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV:

Excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- Una dosis inicial de 140 mg/kg de peso corporal
- 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido en agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

Codeína:

La ingestión accidental de dosis muy elevadas puede producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos somnolencia, cefalea, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y depresión respiratoria.

En estos casos se realizará un tratamiento sintomático y, si se cree necesario, lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria se administrará naloxona.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS**

4.8 Embarazo y Lactancia*Embarazo*

Se recomienda no administrar este medicamento durante el embarazo, ya que ambos principios activos atraviesan la placenta. Por ello, y aunque no se han descrito problemas en humanos, se aconseja evaluar con el máximo cuidado la relación riesgo-beneficio.

La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su 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.

Lactancia

Los dos principios activos pueden excretarse en la leche materna y aunque a las dosis habituales las concentraciones son bajas, es aconsejable suspender la lactancia en caso de administración de este medicamento o bien interrumpir la medicación en caso de proseguir con la lactancia.

4.9 Efectos sobre la capacidad para conducir o de utilizar máquinas

Debe tenerse precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa y, en general, en todas aquellas actividades donde la falta de concentración y destreza suponga un riesgo. El alcohol puede potenciar los efectos del medicamento por lo que se recomienda no tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los principios activos de CODEIPAR son el paracetamol y codeína, están dotados de acciones farmacológicas bien definidas y conocidas desde hace muchos años. Por otra parte, diversos estudios corroboran que la asociación de un analgésico como el paracetamol con un opiáceo débil como la codeína, potencia la acción analgésica de ambos, destacando que las dosis eficaces en estos casos están muy alejadas de las que podrían producir dependencia y toxicidad. El conjunto de efectos farmacológicos de carácter analgésico obtenidos por la asociación, hace que la especialidad esté indicada en el tratamiento del dolor de intensidad moderada.

El **paracetamol** es un derivado del p-aminofenol dotado de actividad analgésica y antipirética. El paracetamol alivia especialmente el dolor originado en estructuras somáticas, como músculos, articulaciones y terminaciones nerviosas (mialgias, artralgias y neuralgias respectivamente), así como en las cefaleas. El paracetamol no produce irritación o erosión gástrica y su uso no se asocia a alteraciones de la coagulación. El efecto analgésico del paracetamol no se encuentra asociado con una actividad antiinflamatoria y parece estar relacionado con la sensibilidad del fármaco sobre los sistemas de síntesis de

SmPC V. 2.0 Jun.2016

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 13 de 15

REF.: MT791426/16

REG. ISP N° F-11231/16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

prostaglandinas centrales y periféricas. Se ha demostrado que el paracetamol es un potente inhibidor de la prostaglandinsintetasa y éste es el efecto presumiblemente responsable de su actividad analgésica.

La actividad antipirética del paracetamol se manifiesta con intensidad y rapidez. El paracetamol probablemente produce la antipiresis actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura para producir una vasodilatación periférica. La acción a nivel central probablemente es el resultado de su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas y otras sustancias en el hipotálamo.

La **codeína** es un analgésico central derivado de la morfina. La analgesia producida por opiáceos es debida a acciones a distintos niveles del SNC en los que se encuentran involucrados diversos sistemas de neurotransmisores. Se cree que la acción analgésica de la codeína se debe a su conversión parcial en morfina. Sin embargo, el riesgo de habituación y dependencia de la codeína es muy inferior al de la morfina por su casi nula afinidad por los receptores opioides y por la baja tasa de transformación en morfina. La codeína tiene efectos sedantes, analgésicos y antitusígenos al igual que la morfina, pero sus efectos secundarios, reacciones adversas y características narcóticas son mucho menores, lo que permite su adecuado uso farmacológico como analgésico. La analgesia producida por la codeína es eficaz en dolores de intensidad leve o moderada. La acción analgésica de la codeína es independiente de la antitusígena. Esto es debido a que la codeína, al igual que otros opiáceos, actúa a nivel de los receptores para el dolor, que son diferentes a los de la tos.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

El **paracetamol** se absorbe rápidamente por vía oral, presentando un Tmax a los 30-60 minutos de su administración. El paracetamol se distribuye uniformemente por la mayoría de tejidos y fluidos. La vida media es de 1-4 horas, y no varía en situaciones de insuficiencia renal, pero puede prolongarse en casos de sobredosis aguda, en algunas enfermedades hepáticas y en ancianos y neonatos. Su acción analgésica persiste habitualmente de 3 a 4 horas. A las concentraciones terapéuticas no se une a las proteínas plasmáticas, pero a dosis superiores que pueden comportar intoxicación se une en un 15-20 %. El paracetamol sufre una extensa metabolización hepática principalmente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Se excretan por vía renal los metabolitos, principalmente conjugados y únicamente se detecta en orina un 2-5 % de paracetamol inalterado.

El **fosfato de codeína** se absorbe a partir del tracto gastrointestinal, 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CODEIPAR 500/30 COMPRIMIDOS

cruza 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. La codeína se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. 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

Aunque no se han descrito efectos teratogénicos en humanos, 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. En lo referente a los estudios de mutagénesis y de carcinogenia no se han observado efectos de este tipo con ambos principios activos. Este hecho viene corroborado porque su estructura química no se halla vinculada con la de los productos potencialmente cancerígenos.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS PARTICULARES

6.1 Lista de excipientes

~~Almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, talco, colorante FD&C amarillo N°6, estearato de magnesio vegetal, ácido esteárico, celulosa microcristalina.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Vida útil
24 meses.

6.3 Precauciones especiales para su almacenamiento

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor luz y humedad a no más de 25°C.