

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TERMALDINA[®] codeína 300 mg / 15 mg cápsulas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 300 mg de paracetamol (DOE) y 14,05 mg de codeína fosfato anhidro (equivalente a 15 mg de codeína fosfato sesquihidrato).

Para excipientes, ver sección 6.1. “Lista de excipientes”.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de dolores de intensidad moderada a fuerte y/o fiebre.

La codeína está indicada en pacientes mayores de 15 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La posología habitual es 2 cápsulas y repetir si es necesario, al cabo de un mínimo de 4 horas. En caso de dolor o fiebre intensa tomar: 4 cápsulas, y repetir en caso necesario, tomar otras 2 cápsulas al cabo de un mínimo de 4 horas.

Posología máxima recomendada

No debe sobrepasarse los 4 g/día correspondiente a 13 cápsulas de Termaldina codeína cápsulas /día (“ver sección 4.9 Sobredosis”).

Frecuencia de administración

La administración sistemática permite evitar el dolor o la fiebre. Deben realizarse en intervalos mínimos de 4 horas.

La duración 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.

Población pediátrica

Niños menores de 12 años de edad:

No se debe utilizar codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), el intervalo entre 2 tomas será como mínimo de 8 horas.

Forma de administración:

Vía oral.

Las cápsulas deben tomarse con la ayuda de algún líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al paracetamol, codeína fosfato o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepatocelular grave.
- Pacientes con trastornos biliares, ya que la codeína como todos los derivados mórficos puede provocar espasmos del esfínter de Oddi.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para 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 mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6)
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible. Ver sección 4.9. “Sobredosis”

Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar la ausencia de paracetamol en la composición de otros medicamentos (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

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

Paracetamol deberá utilizarse con precaución en caso de:

- Insuficiencia hepatocelular
- Alcoholismo crónico
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 10 ml/min (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración)
- Pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal

En caso de fiebre alta, signos de infección secundaria, empeoramiento o persistencia de los síntomas durante más de 10 días en caso de dolor (5 en niños), y 3 días en caso de fiebre, se debe reevaluar el tratamiento.

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 adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber 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 post-operatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de 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 afectada

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas 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.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones de paracetamol con otros medicamentos:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): el uso concomitante de paracetamol (4 g al día al menos durante 4 días) con anticoagulantes orales podría producir ligeras variaciones en los valores INR (*International Normalized Ratio*), en cuyo caso, deberían incrementarse los controles de estos valores INR durante y después del tratamiento combinado.
- Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por disminución de la velocidad en el vaciado gástrico.
- Alcohol etílico: Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de los productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Anticonceptivos (estrógenos): disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Diuréticos del asa (furosemida, bumetanida y ácido etacrínico): los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- Isoniazida: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Metoclopramida y domperidona: aceleran la absorción del paracetamol
- Probenecid: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- Propranolol: El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- Rifampicina: Aumento del aclaramiento del paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- Salicilamida: puede prolongar la vida media de eliminación del paracetamol.
- Zidovudina: Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

INTERACCIONES 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.

Interacciones de la codeína con otros medicamentos:

- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- 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.
- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1, sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolepticos, 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.
- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiazepinas: riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Termaldina codeína atraviesa la barrera placentaria.

Puede utilizarse durante el embarazo de forma puntual y a dosis terapéuticas cuando el beneficio esperado sea superior al riesgo potencial para el feto.

En caso de administración al final del embarazo se ha de tener en cuenta las propiedades morfínicas de este medicamento: a dosis elevadas de codeína existe riesgo de depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia

No se debe utilizar codeína durante la lactancia (ver sección 4.3).

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo puede estar presente 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 ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebe, que pueden ser mortales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Este medicamento puede producir un efecto sedante.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos hepatobiliares

- Raras: aumento de los niveles de las transaminasas hepáticas

Trastornos generales

- muy raras: reacciones de hipersensibilidad (desde simples rashs cutáneos o urticaria hasta shock anafiláctico que requiere una interrupción del tratamiento)

Trastornos de la sangre

- muy raras: trombocitopenia, agranulocitosis

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

Existe riesgo de envenenamiento, en particular en ancianos, niños pequeños, pacientes con enfermedad hepática, alcohólicos crónicos, pacientes con malnutrición crónica y pacientes que estén tomando inductores enzimáticos. En estos casos, una sobredosis puede resultar fatal.

Los síntomas generalmente aparecen en las primeras 24 horas y consisten en: náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal.

Una sobredosis desde 7,5 g de paracetamol en una única dosis oral en adultos y de 140 mg/kg de peso corporal en una única dosis oral en niños, provoca una citolisis hepática capaz de desencadenar una necrosis completa e irreversible que se traduce en insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede conducir a coma y a la muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de las transaminasas hepáticas (AST, ALT), de la lacticodehidrogenasa y de la bilirrubina y un aumento del tiempo de protrombina, pudiendo aparecer a partir de 12 a 48 horas tras su ingestión. Los síntomas clínicos del daño hepático aparecen normalmente a los 2 días, y alcanza el máximo a los 4-6 días.

Puede desarrollarse una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso aunque no haya daño hepático grave.

Otros síntomas no hepáticos que han sido notificados tras una sobredosis de paracetamol incluyen anormalidades del miocardio y pancreatitis.

Procedimiento en caso de emergencia

- traslado inmediato a un hospital
- toma de una muestra sanguínea para la valoración inicial del paracetamol en plasma
- lavado gástrico
- administración i.v. (o por vía oral, si es posible) del antídoto N-acetilcisteína, de ser posible, antes de que transcurran 8 horas. La N-acetilcisteína puede sin embargo, dar un grado de protección incluso después de 10 horas y hasta después de 48 horas, pero en estos casos ha de prolongarse el tratamiento
- tratamiento sintomático
- puede utilizarse metionina por vía oral como alternativo a la N-acetilcisteína. Ha de administrarse lo antes posible tras la sobredosis y en cualquier caso, durante las primeras 10 horas después de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos.

Código ATC: N02B

El paracetamol es un analgésico y antipirético cuya actividad es potenciada por el efecto analgésico de la codeína.

Paracetamol

No está establecido aún el mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol; puede implicar acciones periféricas y centrales.

Codeína

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.

Paracetamol

Absorción

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas.

Distribución

El paracetamol se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Las concentraciones son similares en la sangre, la saliva y el plasma. La tasa de unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Metabolismo

El paracetamol se metaboliza principalmente a nivel del hígado. Las dos principales vías metabólicas son la glucuro y la sulfuroconjugación. Esta última vía se satura rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas. Una vía menos importante, catalizada por el citocromo P 450 (mayoritariamente CYP2E1), desemboca en la formación de un intermediario reactivo, la N-acetil-p-benzoquinona imina, que, en condiciones normales de utilización, se detoxifica rápidamente mediante glutatión y se elimina mediante la orina tras conjugación por la cisteína y el ácido mercaptúrico. Por el contrario, durante las intoxicaciones graves aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

Eliminación

La eliminación es principalmente urinaria. El 90% de la dosis ingerida la elimina el riñón en 24 horas, principalmente como glucurónidos (60 a 80%) y sulfoconjugados (20 a 30%). Menos del 5% se elimina sin modificar.

Vía oral: la semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

Codeína

Absorción

La codeína se absorbe a partir del tracto gastrointestinal. Tras la administración oral, la acción se inicia a los 15-30 minutos y la analgesia se mantiene durante 4-6 horas.

Distribución

La codeína atraviesa la placenta y pasa a la leche materna. La vida media plasmática es de 2,5 a 4 horas.

Metabolismo

Se metaboliza principalmente en el hígado.

Eliminación

La excreción principal se realiza por vía renal y sólo una pequeña cantidad se elimina con las heces.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), la eliminación del paracetamol y sus metabolitos es más lenta.

Personas de edad avanzada

La capacidad de conjugación no se modifica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo del paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se han descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (Ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas

Paracetamol atraviesa la placenta.

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.

Se ha observado que el uso de codeína al final del embarazo puede producir depresión respiratoria en el recién nacido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Ácido silícico coloidal
- Celulosa microcristalina
- Talco
- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Ácido carmínico de cochinilla (E120)
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Laca

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envase blíster Aluminio/PVC 20 cápsulas.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No se requieren instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.A.

Parque Tecnológico de Madrid Calle de Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos, Madrid España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. 50.745

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

11.12.1972 / 31.12.2002

10. FECHA DE REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO.

Mayo 2015