

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cod-Efferalgan 500 mg/ 30 mg comprimidos efervescentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido efervescente contiene 500 mg de paracetamol y 30 mg de codeína fosfato hemihidrato.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 300 mg de sorbitol (E-420), 30 mg de aspartamo (E-951) (equivalentes a 16,8 mg de fenilalanina), 385 mg de sodio, 59 mg de benzoato de sodio, 5 mg de fructosa, 0,5 mg de etanol, glucosa, sacarosa y trazas de sulfitos en el aroma.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos efervescentes.

Comprimidos de color blanco, redondos y ranurados por una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos y adolescentes 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

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y febriles, a medida que estos desaparezcan deberá reducirse la dosis hasta suspender la medicación.

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.

Adultos:

Se debe administrar codeína a la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible.

Deben seguirse las instrucciones del médico. Por lo general, dependiendo de la intensidad de los síntomas, se recomienda la toma de 1 a 2 comprimidos efervescentes disueltos en un vaso de agua, de 1 a 4 veces en 24 horas. Las tomas deben espaciarse al menos 6 horas. La dosis máxima diaria de codeína no debe exceder de 240 mg (8 comprimidos).

Población pediátrica:

En niños, la dosis de paracetamol se debe establecer en función del peso del niño.

Niños y adolescentes menores de 15 años de edad:

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 15 años.

Niños menores de 15 años de edad:

No se debe utilizar codeína en niños menores de 15 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).

Adolescentes mayores de 15 años que pesen 50 kg o más:

Pueden seguir las recomendaciones de posología de adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

La insuficiencia renal incrementa el riesgo de acumulación de paracetamol y codeína. En caso de insuficiencia renal grave o moderada, la dosis máxima recomendada es de 1 comprimido por toma y el intervalo mínimo entre cada administración debe ser modificado de acuerdo al siguiente esquema:

Aclaramiento de creatinina	Intervalo entre dosis
cl 10 a >50 ml/min	6 horas
cl <10 ml/min	8 horas

Pacientes con insuficiencia hepática:

La insuficiencia hepática incrementa el riesgo de acumulación de paracetamol y codeína. En caso de enfermedad hepática activa crónica o compensada, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática, alcoholismo crónico, malnutrición crónica (bajas reservas de glutatión hepático), y deshidratación, la dosis de paracetamol no excederá de 2 g en 24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4). El medicamento está contraindicado en pacientes insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Personas de edad avanzada:

Las personas de edad avanzada suelen presentar un incremento en la sensibilidad a los analgésicos opioides. En estos pacientes se debe utilizar una dosis inicial más baja que la dosis habitual en adultos y debe ser ajustada en función de la tolerancia y requerimientos individuales de cada paciente.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Disolver 1 ó 2 comprimidos en un vaso de agua e ingerir el contenido tras el cese de la efervescencia. Los comprimidos efervescentes se deben disolver en un vaso de agua. No tragar ni masticar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del medicamento incluidos en la sección 6.1;
- Pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia hepática activa descompensada;
- Pacientes con depresión respiratoria o asma bronquial;
- Niños y adolescentes menores de 15 años, debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina;
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a amigdalectomía 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

Como sucede con otros analgésicos, no deberá ser administrado durante períodos de tiempo prolongados, salvo criterio médico.

Advertencias debidas a Paracetamol:

La administración de dosis de paracetamol más altas que las recomendadas conlleva el riesgo de producir daño hepático muy grave. Con objeto de evitar riesgo de sobredosis accidentales, se debe advertir a los pacientes que no usen simultáneamente otros medicamentos (con o sin prescripción médica) conteniendo paracetamol.

Los síntomas clínicos de daño hepático se observan inicialmente después de 1 ó 2 días tras la sobredosis de paracetamol. Los síntomas de daño hepático máximos se observan normalmente después de 3 a 4 días. Si se sospecha una sobredosis, se debe administrar un antídoto tan pronto como sea posible (Ver sección 4.9 Sobredosis).

Usar con precaución, reduciendo la dosis (ver sección 4.2) en casos de:

- insuficiencia hepática leve o moderada
- insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min)
- deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) (puede producir anemia hemolítica)
- alcoholismo crónico, en estos casos no se deben administrar más de 2 g/día de paracetamol
- malnutrición crónica (bajas reservas de glutatión hepático), anorexia, caquexia, bulimia
- deshidratación, hipovolemia

El paracetamol puede producir reacciones cutáneas graves tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que puede ser mortal. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas graves, y el uso del medicamento se debe interrumpir a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

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 han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

No se recomienda el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Cuando se usan analgésicos a largo plazo (>3 meses) en pacientes con cefaleas crónicas, con la administración cada dos días o con mayor frecuencia, puede aparecer cefalea o empeorar. La cefalea provocada por el uso excesivo de analgésicos (CAM, Cefalea por abuso de medicación) no debe tratarse con un incremento de la dosis. En estos casos, el uso de analgésicos debe ser suspendido tras consultar con el médico.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Advertencias debidas a codeína:

Cod-Efferalgan contiene codeína, un analgésico opioide.

Se administrará el medicamento con cautela a pacientes con trastornos de la función renal o hepática, anemia o insuficiencia cardiorrespiratoria crónica.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

Los efectos depresores de los opioides sobre el SNC, que incluyen depresión respiratoria y sedación, se deben considerar en casos en los que se conozca o sospeche una patología intracraneal, tal y como trauma craneal u otras lesiones intracraneales. Estos efectos sobre el SNC pueden también complicar la evaluación neurológica.

El tratamiento con opioides, particularmente con el uso crónico, puede inducir hiperalgesia en ciertos pacientes.

Efectos sobre el Sistema Respiratorio

Los opioides producen depresión respiratoria a nivel del SNC. El riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal, se puede incrementar por el uso de medicación concomitante y factores farmacogenéticos (Ver sección 4.5).

Cod-Efferalgan se debe utilizar con precaución en pacientes asmáticos. Los opioides, en particular la morfina y sus derivados, pueden producir liberación de histamina.

Efectos gastrointestinales

El estreñimiento es un efecto adverso de los opioides que puede ser refractario al tratamiento con laxantes y puede requerir vigilancia de la función intestinal.

La administración de opioides puede enmascarar los síntomas de enfermedades abdominales agudas. Se debe usar con precaución en caso de enfermedad del tracto biliar, como pancreatitis y colestasis, aunque no se ha establecido un efecto definitivo.

Efectos dermatológicos

Prurito es un efecto adverso del tratamiento con opioides.

Efectos hormonales

Los opioides pueden producir disminución en los niveles de hormonas y se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones hormonales.

Efectos urogenitales

Los opioides pueden producir retención urinaria por disminución del tono muscular liso de la vejiga y distensión de la misma, inhibiendo el reflejo de micción. Por lo tanto, los opioides se deben usar con precaución en pacientes con estenosis de la uretra o hipertrofia de próstata.

Tolerancia

El uso prolongado de opioides puede producir disminución de la eficacia analgésica o tolerancia. La tolerancia cruzada entre los opioides no está establecida y se puede desarrollar a diferentes niveles para los diferentes opioides.

No se recomienda el uso prolongado de este medicamento, ya que la administración prolongada de codeína puede producir dependencia física y psicológica. Cod-Efferalgan se debe usar con precaución en pacientes

con historial de abuso y/o dependencia (incluyendo drogas y alcohol) o con trastornos mentales (p. ej. depresión mayor). El abuso o mal uso puede conducir a una sobredosis y/o muerte (ver sección 4.9).

Para evitar riesgo de sobredosis o efectos adversos graves, comprobar que otros medicamentos administrados (con o sin prescripción médica) no contienen opioides u otros depresores del SNC (ver sección 4.5).

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene una 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 ultrarápidos en diferentes poblaciones:

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

Mientras que la determinación del genotipo CYP2D6 previa a la terapia analgésica es el escenario ideal donde se dispone de test de precisión, es de importancia crítica la monitorización cuidadosa de signos de toxicidad por opioides. Se recomienda tratamiento analgésico alternativo en pacientes metabolizadores ultra rápidos.

Metabolizadores bajos de codeína:

Los pacientes con bajo fenotipo metabolizador CYP2D6 tienen una habilidad reducida para formar morfina a partir de codeína y por lo tanto no obtendrán un efecto analgésico con el tratamiento con codeína, pero pueden sufrir efectos adversos.

Uso en niños

En pacientes pediátricos se deben vigilar estrechamente las señales de progresión de depresión del SNC asociadas a codeína, tales como somnolencia excesiva y reducción de la tasa de respiración. Las diferencias farmacogenéticas del metabolismo de la codeína pueden incrementar el riesgo de efectos adversos o disminución de respuesta al tratamiento en ciertos pacientes.

Niños con función respiratoria afectada

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada, incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias

altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorarlos síntomas de toxicidad de la morfina.

Uso post-operatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras amigdalectomía 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.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes geriátricos pueden presentar un incremento en el riesgo de padecer efectos adversos asociados con opioides, tales como depresión respiratoria y estreñimiento. Se recomienda una dosis inicial menor a la habitual en pacientes de edad avanzada.

Estos pacientes tienen también una probabilidad alta de usar medicación concomitante, lo que puede aumentar el riesgo de interacciones con medicamentos.

- El balance beneficio/riesgo durante el uso continuado debe ser reevaluado periódicamente por parte del médico.
- El uso prolongado de analgésicos, incluyendo los opioides, incrementa el riesgo de dolor de cabeza por abuso de medicación

Interferencias con pruebas analíticas:

Relacionadas con el paracetamol

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Relacionadas con la codeína

- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroindolacético, así como de catecolaminas. Este hecho puede conducir a falsos positivos en el diagnóstico de feocromocitoma o neuroblastoma.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 30 mg de aspartamo en cada comprimido efervescente. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Este medicamento contiene 300 mg de sorbitol en cada comprimido efervescente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), no deben tomar/recibir este medicamento.

Este medicamento contiene 385 mg de sodio por comprimido efervescente, equivalente a 19,25% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 59 mg de benzoato de sodio en cada comprimido efervescente.

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 5 mg de fructosa en cada comprimido efervescente.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,5 mg de alcohol (etanol) en cada comprimido efervescente.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene sulfitos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Asociadas 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:

- *Fenitoína* administrada de forma concomitante puede producir una disminución en la efectividad del paracetamol y un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes que están en tratamiento con fenitoína deben evitar dosis grandes y/o crónicas de paracetamol. Los pacientes se deben monitorizar por riesgo de hepatotoxicidad.
- *Diuréticos del asa*: 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.
- *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*: Aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- *Probenecid* produce una reducción en el aclaramiento de paracetamol de casi el doble por la inhibición de su conjugación con ácido glucurónico. Se debe considerar una reducción de la dosis de paracetamol cuando se administra de forma concomitante con probenecid.
- *Alcohol etílico*: Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- *Salicilamida* puede prolongar la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de paracetamol.
- *Inductores enzimáticos*: Se debe tener precaución cuando se administra paracetamol conjuntamente con sustancias inductoras de enzimas. Estas sustancias incluyen, pero no se limitan a, barbitúricos, isoniazida, carbamazepina, rifampicina, y etanol.
- *Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina)*: El uso concomitante de paracetamol con cumarinas, incluyendo warfarina, puede producir ligeras variaciones de los valores NRI. En este caso, se debe incrementar la monitorización de los valores NRI durante el periodo de uso concomitante así como durante una semana después de la interrupción del tratamiento con paracetamol.
- *Propranolol*: El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, 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.
- Puede incrementar la toxicidad del cloranfenicol.

- *Flucloxacilina*: Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

- Asociadas con codeína:

Otros opioides: El uso concomitante de codeína con otros medicamentos opioides tales como agonistas opioides (alfentanilo, dextromoramida, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, petidina, fenoperidina, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, metadona) y supresores de la tos del tipo morfina (dextrometorfano, noscapina, folcodina, codeína, etilmorfina) pueden intensificar los efectos depresores del SNC, incluyendo sedación y depresión respiratoria, incremento en el riesgo de sobredosis mortal.

El uso con agonistas/antagonistas opioides y agonistas parciales de opioides (buprenorfina, butorfanol, nalbufina, nalorfina, pentazocina) pueden producir una reducción del efecto analgésico y síntomas de la retirada de opioides.

Otros depresores del SNC, tales como barbitúricos; ansiolíticos y antidepresivos, incluyendo antidepresivos tricíclicos (ATCs), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs), benzodiacepinas e hipnóticos pueden potenciar los efectos depresores de la codeína sobre el SNC.

Otros medicamentos que pueden producir somnolencia, tales como derivados de la morfina (analgésicos, supresores de la tos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos y otras benzodiacepinas (meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes, antidepresivos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistaminas H1 sedativas, medicamentos antihipertensivos de acción central, baclofeno y talidomida, pueden tener un efecto sedativo adicional con codeína.

Otros medicamentos que se metabolizan por o que inhiben CYP2D6 tales como ISRSs (paroxetina, fluoxetina, bupropión, y sertralina), neurolépticos (clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, tioridazina), y antidepresivos tricíclicos ATCs (imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina), celecoxib, quinidina, dexametasona, y rifampina pueden reducir el efecto analgésico de codeína.

Los anticolinérgicos administrados de forma concomitante con opioides, incluyendo codeína, pueden potenciar la inhibición de la función intestinal e incrementar el riesgo de parálisis intestinal.

La ingesta de alcohol de forma concomitante puede potenciar el efecto hepatotóxico de paracetamol, así como potenciar el efecto depresor central de la codeína, por lo que no deberá ingerirse alcohol cuando se esté tomando este medicamento.

Naltrexona, como antagonista opioide, bloquea el efecto analgésico de la codeína.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de este medicamento durante el embarazo no es aconsejable sin una cuidadosa consideración de los riesgos, beneficios y alternativas de tratamiento.

Paracetamol: Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente

necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Codeína: No hay estudios de reproducción adecuados y controlados sobre el uso de codeína durante el embarazo. Aunque no hay evidencia definitiva de malformaciones congénitas en humanos como resultado del uso de codeína durante el embarazo, no se puede excluir una asociación. El síndrome de abstinencia neonatal, caracterizado por síntomas de retirada opiácea, que incluye agitación, gritos excesivos, temblores, hipertensión, taquipnea, fiebre, vómitos y diarrea, ha sido asociado con el uso de codeína durante el tercer trimestre de embarazo. El uso de codeína por parte de la madre durante cualquier etapa del embarazo se asocia con un parto planificado por cesárea, y el uso durante el tercer trimestre se asocia con un incremento en el riesgo de tener un parto por cesárea agudo y hemorragia postparto.

Lactancia

No se debe utilizar Cod-efferalgan durante la lactancia (ver sección 4.3).

Paracetamol: Tras la administración por vía oral, paracetamol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se han notificado casos de prurito en recién nacidos.

Codeína: 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 ocasiones muy raras esto puede producir síntomas de toxicidad opiode en el bebé, que pueden ser mortales. Se debe aconsejar a las madres sobre los riesgos y signos de la toxicidad opiode, y tanto la madre como el bebé deben ser estrechamente vigilados.

Fertilidad: (ver sección 5.3)

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 realizar tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. El alcohol puede potenciar este efecto, por lo que no se deberán tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Cod-Efferalgan, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Asociadas con paracetamol:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con paracetamol:

Grupo sistémico	Frecuencia	Terminología MedDRA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Diarrea, dolor abdominal

Grupo sistémico	Frecuencia	Terminología MedDRA
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Aumento de enzimas hepáticas
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacción anafiláctica (incluyendo hipotensión), shock anafiláctico, hipersensibilidad Angioedema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Urticaria, eritema, erupción, púrpura, pustulosis exantematosa generalizada aguda, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson

Asociadas con Cod-Efferalgan:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Cod-Efferalgan:

Grupo sistémico	Frecuencia	Terminología MedDRA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del oído y del laberinto	Desconocida	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, pancreatitis, vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocida	Astenia, malestar, edema
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Cólico biliar, hepatitis
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Grupo sistémico	Frecuencia	Terminología MedDRA
Exploraciones complementarias	Desconocida	Aumento de Alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de amilasa en sangre, aumento de gamma-glutamyltransferasa, aumento del INR
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Desconocida	Rabdomiólisis
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Mareo, mioclonos, parestesia, somnolencia síncope, temblor
Trastornos psiquiátricos	Desconocida	Estado de confusión, adicción, toxicomanía (ver sección 4.4), dependencia (ver sección 4.4), síndrome de abstinencia, alucinaciones. Existe un riesgo de síndrome de abstinencia al suspender repentinamente el tratamiento que puede observarse en pacientes y recién nacidos de madres intoxicadas con codeína durante el embarazo (ver sección 4.6).
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Fallo renal, retención urinaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocida	Disnea, depresión respiratoria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Angioedema, eritema, prurito, erupción, urticaria
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Sobredosis de paracetamol

Existe riesgo de sobredosis, especialmente en pacientes con enfermedad hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes con malnutrición crónica, y en pacientes que estén tomando inductores de enzimas. La sobredosis puede ser mortal, especialmente en estos casos.

La sintomatología por sobredosis que aparece generalmente en las primeras 24 horas incluye náuseas, vómitos, anorexia, palidez, malestar, y diaforesis.

Una sobredosis con una ingestión de una sola toma de 7,5 g o más de paracetamol en adultos, ó 140 mg/kg de peso en niños, produce hepatitis citolítica que probablemente induzca a una necrosis completa e irreversible, terminando en fallo hepático, acidosis metabólica, y encefalopatía, que puede producir coma y muerte.

Al mismo tiempo, se observan niveles elevados de transaminasas hepáticas (AST, ALT), lactato deshidrogenasa y bilirrubina junto con una disminución en los niveles de protrombina que pueden aparecer de 12 a 48 horas después de la ingestión. La sintomatología clínica de daño hepático se hace evidente en principio después de 1 ó 2 días, y alcanza el máximo después de 3 a 4 días.

Se han observado casos raros de pancreatitis aguda.

El tratamiento consiste en:

- Hospitalización inmediata
- Antes de comenzar el tratamiento, tomar un tubo de sangre para realizar un ensayo de paracetamol en plasma, tan pronto como sea posible, pero no antes de las 4 horas tras la ingestión de paracetamol.
- Eliminación rápida del medicamento ingerido mediante lavado gástrico.
- El tratamiento de la sobredosis incluye la administración del antídoto, N-acetilcisteína (NAC), por vía intravenosa u oral, si es posible, dentro de las 8 horas tras la ingestión. NAC puede aportar algo de protección incluso después de 16 horas.
- Tratamiento sintomático
- Al comienzo del tratamiento, se deben realizar pruebas hepáticas y repetirse cada 24 horas. En la mayoría de los casos, las transaminasas hepáticas vuelven a ser normales al cabo de 1 ó 2 semanas con la restitución completa de la función hepática. En muchos casos graves, sin embargo, puede ser necesario un trasplante de hígado.

Sobredosis de codeína

La dosis máxima de opioides está sujeta a la variabilidad del individuo. Depresión respiratoria, que oscila desde tasa de respiración disminuida a apnea, sedación extrema que oscila desde estupor a coma, y miosis son los síntomas principales de la sobredosis con codeína u otros opioides. Otros síntomas relacionados con efectos del SNC incluyendo dolor de cabeza, vómitos, retención urinaria, disminución de ruidos intestinales, bradicardia, e hipotensión pueden también ocurrir.

El tratamiento consiste en:

- Administración parenteral de un antagonista opioide, más frecuentemente naloxona

Naloxona tiene una semivida en plasma corta en relación a los metabolitos activos de codeína. Para alcanzar la inversión completa de la depresión respiratoria inducida por opioides, se debe repetir la administración de naloxona mediante bolus o perfusión, dependiendo de la extensión de la sobredosis y de la concentración sérica de la morfina.

- Ventilación asistida y otro tratamiento sintomático

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides.
Código ATC: N02AJ06

Efectos farmacodinámicos:

Paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

Paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

Codeína es un analgésico débil que actúa a nivel central. La analgesia producida por opiáceos es debida a acciones a distintos niveles del SNC en los que se encuentran involucrados diversos sistemas de neurotransmisores. La codeína ejerce su efecto a través de los receptores opiáceos μ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por éstos, y su efecto analgésico se debe a su conversión 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. 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.

Eficacia clínica y seguridad:

La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como el paracetamol, se ha demostrado que resulta efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Sección vacía.

Absorción

Paracetamol:

El paracetamol es rápidamente y completamente absorbido por vía oral, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas entre los 10 a 60 minutos después de la administración.

Codeína:

La codeína es rápidamente absorbida por vía oral, lográndose la concentración plasmática máxima alrededor de 1 hora de la administración. La biodisponibilidad por vía oral es alrededor del 100%.

Distribución

Paracetamol:

Paracetamol no se une a proteínas plasmáticas de forma extensa. Se distribuye de forma rápida a la mayoría de los tejidos. En adultos, el volumen de distribución es de 1 a 2 l/kg y en niños oscila entre 0,7 a 1,0 l/kg.

Codeína:

La unión a proteínas plasmáticas de codeína y sus metabolitos oscila entre el 50% al 20%, respectivamente. El volumen de distribución oscila entre 3 a 6 l/kg. Existe evidencia de la acumulación de morfina y sus metabolitos con la dosis repetida de codeína. Los metabolitos activos de codeína se excretan en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

Paracetamol:

Paracetamol se metaboliza principalmente a nivel del hígado. Las dos principales rutas metabólicas son la glucuro y sulfuroconjugación. Esta última vía se satura rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas.

Codeína:

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.

Eliminación

Paracetamol:

La vida media de paracetamol es de aproximadamente 2 horas.

Los metabolitos de paracetamol se excretan principalmente por la orina. En adultos, aproximadamente el 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente como glucurónido (aproximadamente el 60%) y conjugados de sulfato (aproximadamente 30%). Menos de un 5% se elimina de forma inalterada.

Codeína:

Las vidas medias en plasma de codeína y su metabolito principal, codeína-6-glucurónido, son aproximadamente de 1,8 horas y 3 horas, respectivamente.

Los metabolitos de codeína se excretan principalmente en la orina, con aproximadamente del 70% al 80% como codeína-6-glucurónido, del 3% al 4% como morfina-3-glucurónido, del 1,5% al 2% como norcodeína, del 0,6% al 0,8% como morfina-6-glucurónido, del 0,2% al 0,3% como morfina, y del 3% al 4% como codeína inalterada.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Paracetamol:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.

Codeína:

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 ambas 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 ultrarrápido, 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, y en 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 a su composición genética de una enzima CYP2D6 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos codeína puede ser menos eficaz debido a ausencia de formación de morfina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

Paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. 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.

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.

Fertilidad: No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los efectos de paracetamol en la dieta de ratas y ratones se evaluaron a dosis equivalentes a la dosis máxima recomendada en humanos durante 2 años. No hubo evidencia de actividad carcinogénica de paracetamol en ratas macho, ni en ratones machos ni hembras. Se notificaron pruebas ambiguas sobre la actividad carcinogénica en ratas hembras basadas en el incremento de la incidencia de leucemia de células

mononucleadas. Estos estudios no indican un potencial carcinogénico a niveles de dosis no hepatotóxicas. Se han observado efectos tumorigénicos con paracetamol en estudios con pacientes de edad avanzada solamente con la administración de dosis citotóxicas muy elevadas.

Una revisión comparativa de la literatura sobre la genotoxicidad y carcinogenicidad de paracetamol demostró que los efectos genotóxicos de éste aparecen solamente a dosis superiores a las recomendadas produciendo efectos tóxicos graves incluyendo toxicidad pronunciada en la médula ósea e hígado. A las dosis terapéuticas de paracetamol no se alcanza el umbral de genotoxicidad.

Codeína

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Por comprimido efervescente: Hidrogenocarbonato de sodio, Carbonato disódico anhidro, Ac. Cítrico anhidro, Sorbitol (E-420), Docusato sódico, Benzoato sódico, Povidona, Aspartamo (E-951), Aroma natural pamplemusa (contiene jugo de naranja, jugo de limón, pulpas de naranja, pulpas de pamplemusa, aceites esenciales de pamplemusa, goma arábiga, maltodextrina (fuente de glucosa y fructosa), etanol, sulfitos, sacarosa y butilhidroxianisol).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo del calor y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 20 comprimidos efervescentes acondicionados en Tiras de aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular

UPSA SAS
3 rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro: 60.748

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

Fecha de la primera autorización: 18/marzo/1996

Fecha de la última renovación: 01/Octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022