paracetamol + fosfato de codeína

Bula para profissional da saúde

comprimido

500 mg + 30 mg

paracetamol + fosfato de codeína

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Embalagens com 12, 24 ou 36 comprimidos contendo 500 mg de paracetamol e 30 mg de fosfato de codeína.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido de paracetamol + fosfato de codeína contém:
paracetamol ..... 500 mg
fosfato de codeína hemi-hidratada* ..... 30,69 mg
excipientes** q.s.p. ..... 1 comprimido
* Cada 30,69 mg de fosfato de codeína hemi-hidratada equivalem a 30 mg de fosfato de codeína anidra.
**Excipientes: amido, povidona, crospovidona, ácido esteárico, benzoato de sódio, bissulfito de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, celulose microcristalina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O paracetamol + fosfato de codeína é indicado para o alívio de dores de grau moderado a intenso, como nas decorrentes de traumatismo (entorses, luxações, contusões, distensões, fraturas), pós-operatório, pós-extração dentária, neuralgia, lombalgia, dores de origem articular e condições similares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo clínico aberto, 50 atletas com traumatismos articulares e osteomusculares agudos, necessitando de analgesia, receberam 1 comprimido da associação paracetamol 500mg + codeína 30mg, sendo permitido, a partir da 4ª hora, que tomassem 1 a 2 comprimidos com intervalo de 4 horas, até a 24ª hora. Setenta e oito por cento (78%) dos investigadores classificaram a eficácia do tratamento como excelente (46%) e boa (32%). A média da redução da dor (avaliada pela escala visual analógica) já a partir de 30 minutos foi de 54% ($p<0,001$) quando comparada à dor inicial, e de 84% na 24ª hora de tratamento. Oitenta e oito por cento (88%) dos pacientes avaliaram a tolerabilidade do tratamento com a associação paracetamol 500mg + codeína 30mg como excelente (72%) e boa (16%).[1]
Em estudo duplo cego randomizado, 120 pacientes sofrendo de dor resultante de cirurgia odontológica foram tratados com dose única de paracetamol 1000mg, codeína 60mg, paracetamol 1000mg + codeína 60mg ou placebo. Uma análise fatorial demonstrou que 1000mg de paracetamol + 60mg de codeína promoveram efeito analgésico significativo ($p<0,05$), avaliado através de diferentes medidas de eficácia. A incidência de eventos adversos não pareceu ser diferente entre os tratamentos, inclusive no tratamento com placebo. [2]

Referências bibliográficas:
1. Lasmar NP.Traumatismos articulares e osteomusculares agudos em atletas: analgesia com associação paracetamol-codeína. Farmacologia Clínica. 1988; 97(4): 277-82.
2. Bentley KC, Head T. The additive analgesic of acetaminophen 1000mg and codeine 60mg in dental pain. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1987; 42(6): 634-40.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas

- **codeína**

A codeína é um analgésico opioide e antitussígeno. A codeína é um medicamento analgésico que age nos receptores μ-opiáceos predominantemente através do seu metabólito ativo morfina, que é formado quase que exclusivamente pela enzima geneticamente polimórfica 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). A codeína também se liga fracamente aos receptores κ, que mediam a analgesia, miose e sedação.
Os principais efeitos da codeína são no sistema nervoso central (SNC). A codeína é um agonista opiáceo, com baixa afinidade pelo receptor opiáceo. A codeína assemelha-se à morfina em possuir ações analgésicas, antitussígenas e antidiarreicas. A codeína, particularmente em combinação com outros analgésicos, como o paracetamol, mostra-se eficaz na dor nociceptiva aguda.

- **paracetamol**

O paracetamol é um analgésico não salicilato, não opiáceo de ação central. O paracetamol é um analgésico/antipirético clinicamente comprovado, e acredita-se que produz a analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese através da ação no centro hipotalâmico regulador do calor.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

- **codeína**

A codeína é rapidamente e bem absorvida após administração oral de comprimido e líquido, com uma biodisponibilidade de 50-80%. A codeína pode ser detectada no plasma logo, de 0,17 a 1 hora (h) após administração oral. A $T_{máx}$ da 30 mg e 60 mg de codeína ocorreu em 0,75 a 1 h e 0,61 a 1,3 h com $C_{máx}$ de 61 a 89,1 ng/mL e 122,8 a 214,2 ng/mL, respectivamente. A AUC para 30 mg e 60 mg de codeína é 216 e 354,6 ng·h·ml-1 e 417 a 734 ng·h·ml-^{1}. A codeína pode ser administrada com ou sem alimentos.
Quando as doses de 30 mg de codeína e 1000 mg de paracetamol são administradas juntas, nenhuma interação medicamentosa farmacocinética entre a codeína e o paracetamol foi demonstrada.

- **paracetamol**

O paracetamol oral é rapidamente e quase que completamente absorvido a partir do trato gastrintestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Para indivíduos adultos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem em 1 hora após a ingestão, e varia de 7,7 a 17,6 μg/mL para uma dose única de 1000 mg. Concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após doses de 1000 mg a cada 6 horas variam de 7,9 a 27,0 μg/mL. Os dados farmacocinéticos agrupados de cinco estudos patrocinados pela empresa de 59 crianças febris com idades de 6 meses a 11 anos, mostraram que a concentração máxima média de 12,08 ± 3,92 μg/mL foi obtida em 51 ± 39 min. (mediana, 35 min.) após uma dose de 12,5 mg/kg.
Embora as concentrações máximas de paracetamol sejam retardadas quando administradas com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente dos horários das refeições.

Distribuição

- **codeína**

A codeína entra nos tecidos rapidamente e se concentra nos rins, pulmões, fígado e baço. A codeína é menos de 10% ligada à proteína com um Vd entre 3 a 4 L/kg.

- **paracetamol**

O paracetamol é amplamente distribuído ao longo da maioria dos tecidos corporais, exceto gordura. Seu volume aparente de distribuição é 0,7 a 1 L/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) de paracetamol se liga a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

- **codeína**

A codeína é metabolizada por O- e N-demetilação no fígado em morfina, norcodeína e outros metabólitos incluindo normorfina e hidrocodona. Aproximadamente 50% sofre metabolismo pré-sistêmico no intestino e fígado.
O metabolismo para morfina é mediado pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, que mostra polimorfismo genético. Uma proporção significativa da população é de metabolizadores fracos ou rápidos de codeína devido a diferenças genéticas no metabolismo. Como consequência, eles apresentam efeitos analgésicos opioides ou eventos adversos imprevisíveis. A etnia é um fator na ocorrência de variabilidade de CYP2D6. Pacientes que são

metabolizadores fracos (PMs) de CYP2D6, possuem uma deficiência ou são completamente desprovidos desta enzima e não irão obter efeito adequado. Aproximadamente 6 a 10% dos caucasianos, 0,5 a 1% dos chineses, japoneses e hispânicos, 1% dos árabes e 3% dos afro-americanos são metabolizadores fracos.
Metabolizadores ultrarrápidos convertem codeína em morfina mais rápida e completamente. Em metabolizadores ultrarrápidos (UMs), há um risco aumentado de desenvolver efeitos colaterais de toxicidade opioide mesmo em doses baixas. Sintomas gerais de toxicidade opioide incluem depressão do estado mental, hipoventilação, miose e hipoperistaltismo. A prevalência da presença deste genótipo de CYP2D6 varia e é estimada em 0,5 a 2% em asiáticos; 1 a 10% em caucasianos; 3 a 6,5% em afro-americanos; e 16 a 29% nos africanos do Norte, etíopes e árabes.

- **paracetamol**

O paracetamol é principalmente metabolizado no fígado e envolve três vias principais: conjugação com glicuronídeo; conjugação com sulfato; e oxidação através da via da enzima do citocromo P450.
A via oxidativa forma um intermediário oxidativo, que é detoxificado pela conjugação com glutationa para formar cisteína inerte e metabólitos do ácido mercaptúrico. A princípio, a isoenzima do citocromo P450 envolvida in vivo parece ser CYP2E1, embora CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas as vias menores com base em dados microssômicos in vitro. Subsequentemente, ambos CYP1A2 e CYP3A4 mostraram ter contribuição insignificante in vivo.
Em adultos, grande parte do paracetamol é conjugada com ácido glicurônico e, em uma extensão menor, com sulfato. Os metabólitos derivados do glicuronídeo, sulfato e glutationa carecem de atividade biológica. Em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças jovens, o conjugado sulfato predomina. Em adultos com comprometimento hepático de diferente gravidade e etiologia, vários estudos do metabolismo demonstraram que o metabolismo de paracetamol é semelhante àquele dos adultos saudáveis, mas de alguma forma mais lento. É importante ressaltar que a administração diária consecutiva de 4 g por dia induz à glicuronidação (uma via atóxica) em adultos saudáveis e com fígado comprometido, resultando no aumento da depuração total de paracetamol ao longo do tempo e acúmulo plasmático limitado.

Eliminação

- **codeína**

A codeína e seus metabólitos ativos, como morfina, são excretados quase que totalmente pelos rins, principalmente como conjugados com ácido glicurônico. Apenas 3% a 16% da dose de codeína administrada, seja de maneira isolada ou com paracetamol, é excretada não metabolizada na urina. O T½ para 30 mg e 60 mg de codeína é 1,5 a 2,2 h e 2,1 a 4,5 h, respectivamente. Para codeína administrada com paracetamol, o T½ é semelhante ao de codeína isolada. No entanto, em um estudo de pacientes em hemodiálise, o T½ médio foi de 13 ± 3,3 h em comparação com indivíduos saudáveis no estudo com T½ de 4,5 ± 0,8 h. Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados cuidadosamente devido ao possível acúmulo do medicamento e do metabólito.
A codeína possui uma depuração sistêmica relatada de 265-850 mL/min. e a sua depuração ao ser administrada com paracetamol é de 291 mL/min. Embora nenhuma recomendação específica de administração esteja disponível para pacientes com disfunção hepática, doses menores e intervalos de dose prolongados devem ser considerados para se evitar acúmulo do medicamento.

- **paracetamol**

A meia-vida de eliminação do paracetamol é de cerca de 2 a 3 horas em adultos e de cerca de 1,5 a 3 horas em crianças. É aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo como conjugado de glicuronídeo (45-60%) e sulfato (25-35%), tióis (5-10%) como metabólitos de cisteína e mercapturato, e catecóis (3-6%) que são excretados na urina. A depuração renal de paracetamol não metabolizado é de cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O paracetamol + fosfato de codeína não deve ser administrado a pacientes que tenham previamente apresentado hipersensibilidade ao paracetamol, à codeína ou aos excipientes da formulação.
Produtos contendo codeína são contraindicados para o tratamento da dor pós-operatória em crianças que foram submetidas à tonsilectomia e/ou adenoidectomia.

Paracetamol + fosfato de codeína é contraindicado em metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 que convertem a codeína no seu metabólito ativo mais rápida e completamente que outras pessoas. Esses indivíduos podem

apresentar sinais de overdose/toxicidade incluindo sintomas tais como confusão, respiração superficial ou sonolência extrema, o que pode ser fatal.
Este medicamento é contraindicado para uso por mães amamentando.
Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de morte em metabolizadores ultrarrápidos de codeína: Estes indivíduos convertem codeína em seu metabólito ativo, morfina, mais rápida e completamente do que outras pessoas. Esta conversão rápida resulta em níveis séricos de morfina maiores do que os esperados. Mesmo na posologia indicada, os indivíduos que são metabolizadores ultrarrápidos podem ter depressão respiratória fatal ou de risco à vida ou apresentar sinais de superdose (tais como sonolência extrema, confusão ou respiração superficial). Ao prescrever produtos contendo codeína, os profissionais da saúde devem escolher a menor dose eficaz durante o menor período de tempo e informar aos pacientes e cuidadores sobre estes riscos e sobre os sinais de superdose de morfina.
Depressão respiratória e morte ocorreram em crianças que receberam codeína no período pós-operatório após tonsilectomia e/ou adenoidectomia e apresentavam evidência de serem metabolizadores ultrarrápidas de codeína (ou seja, múltiplas cópias do gene para a isoenzima 2D6 do citocromo P450 ou concentrações altas de morfina). Crianças que são metabolizadores ultrarrápidos de codeína com apneia obstrutiva do sono quando tratadas com codeína para dor após tonsilectomia e/ou adenoidectomia podem ser particularmente sensíveis aos efeitos depressores respiratórios da codeína. A codeína é contraindicada em metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 e para o tratamento de dor pós-operatória em todos os pacientes pediátricos que foram submetidos à tonsilectomia e/ou adenoidectomia.
A codeína é um agente opioide. Tolerância, dependência psicológica e física podem ocorrer com o uso prolongado e/ou de doses altas.
A codeína deve ser usada com cautela em pacientes em risco para efeitos aditivos no sistema nervoso central (SNC), distúrbios convulsivos, lesões na cabeça e em condições na qual a pressão intracraniana está elevada. A codeína deve ser usada com cautela em pacientes com diminuição da reserva brônquica, asma brônquica, edema pulmonar, doença obstrutiva das vias aéreas, depressão respiratória aguda ou distúrbios obstrutivos do intestino e em pacientes com risco de íleo paralítico.
O uso de codeína em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos que apresentam problemas respiratórios não é recomendado.
A codeína deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento renal e hepático.
O uso deste medicamento deve ser descontinuado no primeiro sinal de toxicidade por codeína incluindo sintomas como confusão, respiração superficial e sonolência extrema os quais podem ser fatais, e auxílio médico rápido deve ser buscado o mais rápido possível.
Advertência de superdose de paracetamol: Administrar mais do que a dose recomendada (superdose) pode causar dano hepático. Em caso de superdose, procure auxílio médico imediatamente. Um cuidado médico rápido é fundamental para adultos, assim como para crianças, mesmo se você não perceber nenhum sinal ou sintoma. Reações cutâneas sérias, como pustulose exantemática generalizada aguda, Síndrome de *Stevens Johnson* e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente em pacientes recebendo paracetamol. Pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas graves, e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Advertência sobre o uso de álcool: Pacientes alcoólatras devem perguntar aos seus médicos se eles podem fazer uso de paracetamol ou outro analgésico ou antipirético (produtos para adultos).
Não utilizar nenhum outro produto contendo paracetamol.
Para produtos contendo um sulfito como excipiente: Este produto contém um sulfito que pode causar reações do tipo alérgicas incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos de risco à vida ou de menor gravidade em determinadas pessoas susceptíveis. A prevalência geral de sensibilidade ao sulfito na população geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pessoas asmáticas do que em não asmáticas.

Gravidez (Categoria C) e lactação
Não há estudos clínicos adequados e bem controlados da combinação de codeína e paracetamol em gestantes ou lactantes. A combinação de codeína e paracetamol não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que o potencial benefício do tratamento para a mãe supere os possíveis riscos ao feto em desenvolvimento. A combinação de codeína e paracetamol é contraindicada em mulheres amamentando.

Gravidez

- **codeína**

A codeína atravessa a placenta. Recém-nascidos que foram expostos à codeína no útero podem desenvolver síndrome de abstinência (síndrome de abstinência neonatal) após o parto. Infarto cerebral foi relatado neste contexto.

- **paracetamol**

Quando administrado à mãe em doses recomendadas, o paracetamol atravessa a placenta e alcança a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão e é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato fetal.

Lactação

- **codeína**

Em doses recomendadas, a codeína e seus metabólitos ativos estão presentes no leite materno em concentrações muito baixas.
Em mulheres com metabolismo normal de codeína (atividade normal de CYP2D6), a quantidade de codeína secretada no leite materno é baixa e dependente da dose. Apesar do uso comum dos produtos contendo codeína para tratar a dor pós-parto, relatos de eventos adversos em lactentes são raros. No entanto, algumas mulheres são metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Estas mulheres atingem níveis séricos maiores do que os esperados do metabólito ativo da codeína, morfina, levando a níveis maiores do que os esperados de morfina no leite materno e altos níveis séricos de morfina potencialmente perigosos nos bebês amamentados. Ocorreram mortes em lactentes que foram expostos a altos níveis de morfina no leite materno, pois suas mães eram metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Portanto, o uso materno de codeína pode potencialmente levar a reações adversas graves, incluindo morte, em lactentes.
Se os sintomas de toxicidade por opioide se desenvolverem na mãe ou lactente, todos os medicamentos contendo codeína devem ser interrompidos e analgésicos não opioides devem ser prescritos como alternativa.

- **paracetamol**

O paracetamol é excretado no leite materno em concentrações baixas (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida). A ingestão materna de paracetamol em doses recomendadas não apresenta um risco ao lactente.
A combinação de codeína e paracetamol não deve ser usada durante a gravidez ou lactação, a menos que o potencial benefício do tratamento para a mãe supere os possíveis riscos ao feto em desenvolvimento ou lactente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de paracetamol + fosfato de codeína em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foi estabelecida e, portanto, seu uso não é recomendado.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Toxicologia genética

- **codeína**

Descobriu-se que a codeína era negativa em diversos estudos in vivo e in vitro e é considerada não genotóxica.
A codeína (até 10.000 µg/placa) e fosfato de codeína (até 500 µg/placa) foram não mutagênicos no teste de Ames, com ou sem ativação metabólica de S9. Codeína também foi negativa nos ensaios de genotoxicidade conduzidos em *E. coli* e células germinativas de *Drosophila melanogaster*. A codeína foi negativa para a indução de aberrações cromossômicas em células de ovário de hamster chinês (CHO) (até 3500 µg/ml na ausência de S9, ou até 10.000 µg/ml na presença de ativação metabólica de S9), mas não mostrou induzir um aumento significativo nas alterações de cromátides irmãs nas células CHO cultivadas na ausência e presença de ativação metabólica. A codeína foi negativa em um estudo de micronúcleo in vivo em camundongos quando administrada via intraperitoneal até 500 mg/kg/dia por cinco dias consecutivos. A codeína não mostrou evidência de ligação ao DNA in vitro com ou sem

ativação metabólica de S9. Um relatório recente também concluiu que codeína não é mutagênica no ensaio de micronúcleo em camundongos em uma dose oral de 26 mg/kg/dia em estudos agudos, bem como subagudos (7 dias).

- **paracetamol**

O paracetamol não mostrou qualquer evidência de atividade mutagênica em concentrações variando de 0,1 a 50 mg/placa quando testado para mutagenicidade no ensaio de salmonela (TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA97 e TA98) ou microssomo de mamíferos. O paracetamol não é mutagênico conforme demonstrado por resultados negativos no teste de Ames, mas se mostrou positivo como um clastógeno como demonstrado por resultados positivos no ensaio de aberrações cromossômicas. Uma revisão abrangente e conclusiva, aceita pelo Comitê de Patentes de Produtos Médicos (CPMP) da União Europeia, relata que os efeitos genotóxicos do paracetamol aparecem apenas em doses induzindo toxicidade hepática e da medula óssea pronunciada e que o nível limiar para genotoxicidade não é alcançado nas doses recomendadas em bula.

Carcinogenicidade

- **codeína**

De acordo com estudos precursores de 2 anos conduzidos pelo Programa Nacional de Toxicologia (NTP), não há evidência de atividade carcinogênica da codeína em ratos F344/N machos ou fêmeas expostos a 400 ppm (15 mg/kg/dia), 800 ppm (30 mg/kg/dia para machos e 40 mg/kg/dia para fêmeas) ou 1600 ppm (70 mg/kg/dia para machos e 80 mg/kg/dia para fêmeas), bem como camundongos B6C3F1 machos e fêmeas expostos a 750 ppm (100 mg/kg/dia), 1500 ppm (200 mg/kg/dia) ou 3000 ppm (300 mg/kg/dia). No entanto, feocromocitoma benigno da glândula adrenal e fibroadenoma/adenocarcinoma da glândula mamária foram observados em todos os grupos de dose de ratos machos e fêmeas, respectivamente. Em todos os grupos de dose de camundongos machos e fêmeas, foi observada hiperplasia de células foliculares da glândula tireoide. Os efeitos neoplásicos não foram observados nestes estudos conduzidos em ratos, bem como em camundongos.

- **paracetamol**

Baseado em vários estudos de longo prazo, o paracetamol não indica um potencial carcinogênico em doses não hepatotóxicas.
Os resultados de carcinogenicidade de 2 anos do NTP em roedores mostraram que não há evidência de atividade carcinogênica de paracetamol em ratos F344/N machos (22, 109 e 222 mg/kg de paracetamol até 103 semanas). Não há evidência ambígua da atividade carcinogênica em ratos fêmeas (24, 118 e 240 de mg/kg de paracetamol até 103 semanas), com base no aumento de incidências de leucemia de células mononucleares. Não houve evidência de atividade carcinogênica em camundongos machos (79, 411 e 880 mg/kg de paracetamol até 103 semanas) e fêmeas (98, 534 e 987 mg/kg de paracetamol até 103 semanas). O nível sem observação de efeito adverso (NOAEL) para ratos machos mostrou ser 268 mg/kg. No entanto, o NOAEL para ratos fêmeas foi 118 mg/kg com base na incidência de leucemia de células mononucleares. Além disso, o NOAEL para camundongos machos e fêmeas foi de 880 e 987 mg/kg, respectivamente. Adicionalmente, os estudos precursores do NTP mostraram que paracetamol não é carcinogênico quando administrado em doses não hepatotóxicas de até 300 mg/kg/dia em ratos e de até 1000 mg/kg/dia em camundongos.

Teratogenicidade

- **codeína**

A codeína demonstrou não ser teratogênica em embriões de ratos e galinhas. Em hamsters e ratos, os efeitos teratogênicos foram observados após uma injeção subcutânea de alta dose no dia 8 de gestação.
Ratos que receberam até 120 mg/kg/dia por via oral nos dias da gestação (GD) de 6 a 15 e coelhos que receberam até 30 mg/kg/dia nos GD de 6 a 18 não mostraram efeitos teratogênicos. A codeína não foi teratogênica no embrião de galinha, mas mostrou ser teratogênica em roedores após injeção subcutânea. Em hamsters dourados não consanguíneos de *Lakeview*, uma injeção subcutânea única de fosfato de codeína (73 mg de codeína de base/kg) no dia 8 da gestação causou craniosquise em 6% de fetos de 12 dias. A administração de 110 mg/kg de fosfato de codeína em camundongos JBT/Jd no GD 9 causou dilatação hidrocefálica do quarto ventrículo cerebral em 15% dos fetos de 13 dias. Em camundongos albinos CF-1, injeção subcutânea de 100 mg/kg de sulfato de codeína no GD 8 e 9 produziu ossificação tardia de vários ossos em fetos de 18 dias.

- **paracetamol**

O paracetamol não demonstrou ser teratogênico em ratos ou camundongos. O paracetamol a 250 mg/kg/dia durante a organogênese não afetou a duração, o peso ou a incidência fetal de reabsorções, e não causou má formação ou

fetotoxicidade em ratos. Nenhum efeito adverso no desenvolvimento do embrião a termo foi observado após o tratamento de camundongos fêmeas com 1430 mg/kg/dia de paracetamol no GD -8 ao 3. Nenhum efeito teratogênico do paracetamol foi observado nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia administradas a camundongos entre o GD 6 e 13. O NOAEL para os efeitos embriotóxicos foi determinado como 250 mg/kg. Quando paracetamol foi administrado por gavagem a ratas prenhes a 150, 500 ou 1500 mg/kg/dia do primeiro dia da gravidez até o termo, não houve anormalidades morfológicas, mas lesões microscópicas dependentes da dose no fígado e rins maternos foram observadas. Um NOAEL de 125 mg/kg foi estabelecido para os achados de fígado e rins maternos.

Fertilidade

- **codeína**

As doses nas quais foram observadas toxicidade de desenvolvimento em animais foram várias vezes mais altas do que as doses recomendadas em humanos.
Em uma toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento para codeína oral conduzida em hamsters sírios LGV (GD 5-15, até 150 mg/kg/dia), NOAELs para toxicidade materna e do desenvolvimento foram estabelecidos como 50 e 10 mg/kg/dia, respectivamente. Em um estudo semelhante conduzido em camundongos *Swiss* CD-1 (GD 6-15, até 300 mg/kg/dia), NOAELs para toxicidade materna e do desenvolvimento mostraram ser 150 e 75 mg/kg/dia, respectivamente. Quando a base de codeína foi administrada por via oral em ratos na dose de 120 mg/kg no momento da implantação, foi observada embriotoxicidade. As doses nas quais estas toxicidades do desenvolvimento foram observadas são geralmente várias vezes maiores do que as exposições humanas estimadas quando codeína é prescrita.

- **paracetamol**

As doses nas quais foram encontradas toxicidade reprodutiva ou efeitos na fertilidade em animais foram muito maiores do que as doses recomendadas em humanos.
Em um estudo de toxicidade reprodutiva conduzido por NTP, os camundongos foram alimentados com uma dieta consistindo de paracetamol 0,25, 0,5, e 1,0% (357, 715 e 1430 mg/kg, respectivamente) na fase de criação contínua (consiste de uma exposição prematura de 7 dias, um período de coabitação de 98 dias e um período de segregação de 21 dias, que dura um total de 18 semanas) do estudo. A exposição contínua de camundongos a paracetamol 1% levou aos efeitos cumulativos na reprodução com crescimento tardio e esperma anormal em camundongos F1, e reduziu o peso no nascimento de crias F2, embora não tenha havido sinais de embrio ou teratogenicidade em doses menores. Um NOAEL de 715 mg/kg foi estabelecido para embriotoxicidade. Atrofia testicular e redução no peso dos testículos foram observadas em estudos de fertilidade de paracetamol (0,5, 0,7, 1,1, 1,4, 2,5, 3,0, 3,5 e 4,0 g/kg/dia durante 100 dias) em ratos. Não houve efeito na gestação ou prole quando paracetamol foi administrado em níveis de dose de 600 mg/kg/dia na dieta de ratos machos por 60 dias antes do acasalamento e em ratos fêmeas de 14 dias antes do acasalamento até o final da gestação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC

O uso concomitante com depressores do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, barbitúricos, hidrato de cloral, benzodiazepínicos, fenotiazinas, álcool e relaxantes musculares de ação central) pode causar depressão aditiva no SNC.

Analgésicos opioides

Uso concomitante com outros agonistas do receptor opioide pode causar depressão aditiva no SNC, depressão respiratória e efeitos hipotensores.

Inibidores de CYP2D6

Acredita-se que a analgesia da codeína seja dependente da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 catalisada pela o-demetilação para formar o metabólito ativo morfina, embora outros mecanismos tenham sido citados. Interações com quinidina, metadona e paroxetina (inibidores de CYP2D6) levando à diminuição de concentrações plasmáticas de morfina foram descritas, o que pode ter potencial para diminuir a analgesia da codeína.

Compostos semelhantes à varfarina

Para a maioria dos pacientes, o uso ocasional de paracetamol geralmente possui pequeno ou nenhum efeito no índice de normatização internacional (INR) em pacientes recebendo tratamento crônico com varfarina; no entanto, há

controvérsia em relação à possibilidade de o paracetamol potencializar os efeitos anticoagulantes da varfarina e outros derivados cumarínicos. Os pacientes devem ser instruídos a perguntarem ao médico ou farmacêutico se eles estão utilizando medicamento que afina o sangue, a varfarina ou outros derivados cumarínicos antes de utilizar este medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto: comprimidos oblongos brancos, com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A dose deve ser ajustada de acordo com a intensidade da dor e a resposta do paciente. De modo geral, de acordo com o processo doloroso, recomenda-se:
1 comprimido a cada 4 horas.
Em adultos, nas dores de grau mais intenso (como por exemplo, as decorrentes de determinados pós-operatórios, traumatismos graves, neoplasias) recomendam-se 2 comprimidos a cada 6 horas, não ultrapassando o máximo de 8 comprimidos em um período de 24 horas.

A dose diária máxima para adultos é de:
- fosfato de codeína: 240 mg, a cada 24 horas.
- paracetamol: 4000 mg, a cada 24 horas.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Dados de estudos clínicos
A segurança de codeína e paracetamol a partir de dados de estudos clínicos é baseada em dados de 27 estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, de dose única ou doses múltiplas, para o tratamento da dor secundária à cirurgia dentária, cirurgia geral ou artrite reumatoide.
A tabela a seguir inclui eventos adversos que ocorreram quando mais de um evento foi relatado, e a incidência foi maior do que o placebo e em ≥ 1% dos pacientes. O traço representa uma incidência de < 1%.

Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com codeína/paracetamol em 27 estudos clínicos randomizados, controlados por placebo.

Classe de Sistema / Órgão Termo Preferencial	codeína/paracetamol dose única de 30/300 mg/1000 mg (N=337) % (frequência)	codeína/paracetamol dose única de 60 mg/600 – 1000 mg (N=965) % (frequência)	codeína/paracetamol múltiplas doses de 30-60mg/300-1000mg (N=249) % (frequência)	Placebo (N=1017) %
Distúrbios Gastrintestinais				
Constipação	-	-	7,2 (comum)	-
Boca seca	-	1,0 (comum)	-	-
Náusea	12,8 (muito comum)	11,3 (muito comum)	16,5 (muito comum)	7,8
Vômito	8,3 (comum)	8,2 (comum)	8,8 (comum)	4,6
Distúrbios do sistema Nervoso				

Tontura	5,6 (comum)	4,7 (comum)	9,6 (comum)	2,6
Sonolência	3,6 (comum)	7,5 (comum)	10,8 (muito comum)	2,8
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração				
Hiperidrose	-	1,0 (comum)	-	-

Dados pós-comercialização
Reações adversas ao medicamento (ADRs) identificadas durante a experiência pós-comercialização com codeína, paracetamol ou a combinação estão incluídas na tabela a seguir, a partir de taxas de relato espontâneo. As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum ≥1/10
Comum ≥1/100 e <1/10
Incomum ≥1/1.000 e <1/100
Rara ≥1/10.000 e <1/1.000
Muito rara <1/10.000
Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Reações adversas ao medicamento identificadas durante a experiência pós-comercialização com codeína, paracetamol ou a combinação por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relato espontâneo‡

Casse de Sistema/Órgão Categoria da Frequência	Evento Adverso por Termo Preferencial
Distúrbios Gastrintestinais	
Muito rara	Dor abdominal
Muito rara	Dispepsia (dificuldade de digestão)
Distúrbios do Sistema Imune	
Muito rara	Reação anafilática
Muito rara	Hipersensibilidade
Exames laboratoriais	
Muito rara	Aumento de transaminases†
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Muito rara	Cefaleia
Muito rara	Sedação
Distúrbios Psiquiátricos	
Muito rara	Agitação
Muito rara	Dependência
Muito rara	Síndrome de retirada do medicamento
Muito rara	Humor eufórico
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Muito rara	Broncoespasmo
Muito rara	Dispneia
Muito rara	Depressão respiratória
Muito rara	Angioedema
Distúrbios vasculares	
Muito rara	Rubor
Distúrbios de Pele e do Tecido Subcutâneo	
Muito rara	Prurido
Muito rara	Erupção cutânea
Muito rara	Urticária

†Baixo nível de elevações de transaminases pode ocorrer em alguns pacientes recebendo doses recomendadas de paracetamol; estas elevações não foram acompanhadas de insuficiência hepática e geralmente foram resolvidas com o tratamento contínuo ou descontinuação de paracetamol.
‡Exposição do paciente foi estimada pelo cálculo a partir de dados de vendas do IMS MIDAS™.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

- **codeína**

Riscos de superdose por codeína incluem astenia, parada cardiorrespiratória, edema cerebral, coma, estado confusional, hipotensão, hipóxia, íleo paralítico, miose, insuficiência renal, depressão respiratória e insuficiência respiratória, letargia, vômito e síndrome de retirada.
Em particular, agitação e/ou convulsões podem ocorrer em crianças jovens após superdose.

- **paracetamol**

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer toxicidade hepática após ingestão de mais de 7,5 a 10 gramas durante um período de 8 horas ou menos. Fatalidades são pouco frequentes (menos de 3-4% dos casos não tratados) e foram raramente relatadas com superdoses de menos de 15 gramas. Em crianças (< 12 anos de idade), uma superdose aguda de menos de 150 mg/kg não foi associada com toxicidade hepática. Os sintomas iniciais após uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir: anorexia, náusea, vômito, diaforese, palidez e mal-estar geral. Evidência clínica e laboratorial de toxicidade hepática podem não ser aparentes até 48 a 72 horas pós-ingestão. Toxicidade grave ou fatalidades foram extremamente infrequentes após uma superdose aguda de paracetamol em crianças jovens, possivelmente devido a diferenças na maneira em que as mesmas metabolizam paracetamol.
Os eventos clínicos a seguir associados com a superdose de paracetamol que, se observados com superdose são considerados esperados, incluindo eventos fatais devido à insuficiência hepática fulminante ou suas sequelas.

Reações adversas ao medicamento identificadas com superdose de paracetamol.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:
Anorexia

Distúrbios Gastrintestinais:
Vômito, náusea, desconforto abdominal.

Distúrbios Hepatobiliares:
Necrose hepática, insuficiência hepática aguda, icterícia, hepatomegalia, desconforto hepático

Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração:
Palidez, hiperidrose, mal-estar.

Exames Laboratoriais:
Aumento de bilirrubina, sérico aumento de enzimas hepáticas, aumento da proporção do índice de normatização internacional (INR), tempo de protrombina prolongado, aumento de fosfato sérico, aumento de lactato sérico, aumento de lactato sérico

Os seguintes eventos clínicos são sequelas da insuficiência hepática aguda e podem ser fatais. Se estes eventos ocorrerem no contexto de insuficiência hepática aguda associados com superdose de paracetamol (adultos e adolescentes: ≥ 12 anos de idade: >7,5 g em 8 horas; crianças < 12 anos de idade: > 150 mg/kg em 8 horas), eles são considerados esperados.

Sequelas esperadas para insuficiência hepática aguda associada com superdose de paracetamol

Infecções e Infestações:
Sepse, infecção fúngica, infecção bacteriana.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático:
Coagulação intravascular disseminada, coagulopatia, trombocitopenia.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:
Hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica, acidose láctica.

Distúrbios do Sistema Nervoso:
Coma (com superdose massiva de paracetamol ou superdose por múltiplos medicamentos), encefalopatia, edema cerebral.

Distúrbios Cardíacos:
Cardiomiopatia

Distúrbios Vasculares:
Hipotensão
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais:
Insuficiência respiratória

Distúrbios Gastrintestinais:
Pancreatite, hemorragia gastrintestinal.

Distúrbios Renais e Urinários:
Insuficiência renal aguda

Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração:
Falência múltipla de órgãos

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

M.S.: 1.0043.1135

Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira – CRF-SP 30.378

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP.
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 – Itapevi – SP.

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 08/02/2017.