

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COD-EFFERALGAN 500 mg/ 30 mg comprimidos efervescentes

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

**Excipientes con efecto conocido:** Sorbitol (E-420) 300 mg, Aspartamo (E-951) 30 mg (equivalentes a 16,8 mg de fenilalanina), y Sodio 380 mg.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos efervescentes.

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

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

## 4. DATOS CLINICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cod-Efferalgan está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años para el tratamiento del dolor de intensidad moderada; tratamiento sintomático de dolores musculares, dolores postoperatorios y del postparto, dolores reumáticos, lumbago, neuralgias, ciáticas, dolores musculares, tortícolis, dolores de la menstruación, cefaleas, odontalgias, dolores provocados por un proceso neoplásico. Estados febriles.

La codeína está indicada en pacientes mayores de 12 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 preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y febriles, pudiéndose reducir la dosificación a medida que vaya desapareciendo la sintomatología.

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 y adolescentes mayores de 15 años:*

Deben seguirse las instrucciones del médico. Por lo general se recomienda la toma de 1 ó 2 comprimidos efervescentes disueltos en un vaso de agua, de 1 a 4 veces en 24 horas. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. No se excederá de 8 comprimidos al día.

La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y febriles, pudiéndose reducir la dosificación a medida que vaya desapareciendo la sintomatología.

*Población pediátrica:*

Niños menores de 15 años de edad:

No se recomienda el uso de Cod-Efferalgan en niños y adolescentes menores de 15 años.

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:*

La dosis máxima por toma será de 1 comprimido cada 6 horas.

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.) el intervalo entre dos administraciones deberá ser, como mínimo, de 8 horas.

*Insuficiencia hepática:*

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4).

*Personas de edad avanzada:*

Las personas de edad avanzada suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas a este medicamento.

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.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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
- Presión intracraneal aumentada. Asma bronquial. Depresión respiratoria.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### 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 ultra-rápidos 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%
Húngaros	1,9%
Norte Europeos	1% a 2%

##### Uso post-operatorio en niños

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

- Se administrará el medicamento con cautela a pacientes con trastornos de la función renal o hepática, anemia o insuficiencia cardiorrespiratoria crónica.
- Como sucede con todos los analgésicos, no deberá ser administrado durante períodos de tiempo muy largos, salvo criterio médico.

#### **Advertencias sobre excipientes:**

- Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Este medicamento contiene 16,5 mmol (380 mg) de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilketonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- Puede incrementar la toxicidad del cloranfenicol.
- La ingesta de alcohol puede potenciar el efecto tóxico de paracetamol, así como potenciar el efecto depresivo de la codeína, por lo que no deberá ingerirse alcohol cuando se esté tomando este medicamento.
- Los barbitúricos pueden potenciar la toxicidad de paracetamol.
- Cuando el paciente recibe un tratamiento con anticoagulantes orales, se puede administrar ocasionalmente como analgésico de elección.
- Los fármacos que inducen la isoenzima específica microsomal responsable de la activación metabólica del paracetamol, pueden incrementar la susceptibilidad de sus efectos tóxicos en el hígado del hombre y de los animales. Los sujetos alcohólicos crónicos parecen ofrecer un particular riesgo de daño hepático tras una sobredosis de paracetamol, debido a un mecanismo aún no dilucidado.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No es aconsejable su uso durante el embarazo, y en el caso de utilización se debe hacer siempre bajo prescripción médica, valorándose los posibles riesgos y beneficios del tratamiento. No se debe exceder nunca la dosis recomendada.

Por precaución, no se debe utilizar la codeína durante el primer trimestre de embarazo.

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 toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Cod-Efferalgan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

El alcohol puede potenciar este efecto, por lo que no se deben tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

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. 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**

A dosis terapéuticas son poco frecuentes y de carácter benigno. Ocasionalmente pueden presentarse reacciones alérgicas que suelen manifestarse por erupciones cutáneas, que desaparecen al suspender el tratamiento; en ocasiones somnolencia, náuseas y estreñimiento.

Excepcionalmente y después de una administración muy prolongada, se ha descrito algún caso de leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica. A dosis altas y en tratamientos prolongados causa hepatotoxicidad.

##### **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](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, fallo renal por necrosis tubular aguda, dolor abdominal, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, náuseas, depresión respiratoria e hipotensión con fallo circulatorio y coma profundo.

Si se ha ingerido una sobredosis, pueden evidenciarse los síntomas a partir del tercer día de la sobredosificación y de forma muy grave.

Se considera una sobredosis de paracetamol, la ingestión de una sóla toma de más de 6 g en adultos y más de 100 mg por kg de peso en niños.

Aquellos pacientes que están sometidos a una terapia con barbitúricos o son alcohólicos crónicos, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol.

El tratamiento consiste en aspiración y lavado gástrico, carbón activado administrado por vía oral y alcalinización de la orina, preferentemente con bicarbonato sódico y normalizar la kaliemia. Para controlar la respiración, es preciso administrar Naloxona y N-acetilcisteína por vía intravenosa y a dosis adecuadas. En casos extremos puede ser necesario practicar una hemodiálisis.

El período en el que el tratamiento ofrece mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Paracetamol asociaciones, excluyendo psicolépticos  
Código ATC: N02BE51

El paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético muy potente cuyos efectos son potenciados por la acción analgésica de la codeína.

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opioides  $\mu$ , 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.

Efectos farmacodinámicos:

Los efectos del paracetamol están relacionados con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, a pesar de tratarse de un fármaco con una actividad antiinflamatoria escasa.

Eficacia clínica y seguridad:

Esta asociación de paracetamol y fosfato de codeína, posee una actividad antiálgica significativamente superior a la de cada uno de estos componentes por separado, con un efecto más prolongado en el tiempo.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Paracetamol:

Absorción:

El paracetamol es rápidamente y completamente absorbido por vía oral, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas entre los 30 a 60 minutos después de la administración.

Distribución:

La vida media plasmática varía entre 1,5 y 3,0 horas; El volumen de distribución es de  $0,9 \text{ L kg}^{-1}$ . Cantidades inferiores al 20% se ligan a las proteínas plasmáticas y la biodisponibilidad absoluta oral es alrededor del 80%.

Eliminación:

Del 2 al 5% de la dosis administrada es excretada en la orina de forma no metabolizada. Existe un metabolismo presistémico del 20% y la biotransformación hepática es muy amplia siendo los metabolitos inactivos. Los porcentajes de metabolitos mayores de paracetamol encontrados después de la administración terapéutica del fármaco son los siguientes: Conjugado glucurónido (55%), conjugado sulfato (40%), conjugado del ácido mercaptúrico (4%), conjugado con cisteína (4%).

### **Codeína:**

#### Absorción:

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

#### Distribución:

La vida media plasmática es de 3-4 horas y el volumen de distribución de  $3,6 \text{ L kg}^{-1}$ . Se liga de un 7 al 25% a las proteínas plasmáticas y la absorción por vía oral es del orden del 90%.

#### Eliminación:

Alrededor del 86% de la dosis administrada es excretada en la orina de 24 horas en forma libre (6-8%) o bien como metabolitos.

Existe un metabolito presistémico del orden del 50%. Un 5-15% de la dosis es transformada en morfina por o-demetilación y se sugiere que ésta o el glucurónido de la morfina es el responsable del efecto analgésico de la codeína. Por N-demetilación se origina Norcodeína que se excreta en forma de glucurónido (10-20% de la dosis). Del material excretado por la orina, del 40-70% de la dosis corresponden a la codeína libre o conjugada.

La codeína y sus sales atraviesan la barrera placentaria; su paso a la leche materna es mínimo en toma única y desconocido en tomas repetidas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Como se deduce de lo anteriormente expuesto, el 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, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. En los estudios de toxicidad crónica, el paracetamol es menos nefrotóxico que la Aspirina y otros AINEs.

La codeína, a dosis terapéuticas, no evidencia signos de toxicidad. No existe tampoco información sobre la posibilidad de que cause efectos teratógenos y carcinógenos.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Por comprimido efervescente: Bicarbonato sódico, Carbonato disódico anhidro, Ac. Cítrico anhidro, Sorbitol, Dioctilsulfosuccinato sódico, Benzoato sódico, Polivinilpirrolidona, Aspartamo, Aroma natural pamplemusa (contiene jugo de pamplemusa, jugo limón, pulpas de naranja, aceites esenciales de pamplemusa, extracto de curcuma, goma arábiga, maxtodextrina).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Período 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**

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**

Bristol-Myers Squibb S.A.  
C/ Quintanavides, 15  
28050 Madrid

## **8. NUMERO DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

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**

Enero 2015