



CODEX[®]
(paracetamol + fosfato de codeína)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido

500 mg + 7,5 mg
500 mg + 30 mg

CODEX[®]

paracetamol + fosfato de codeína

Comprimido

GENOM

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido de 500 mg + 7,5 mg: embalagem contendo 12 comprimidos.

Comprimido de 500 mg + 30 mg: embalagem contendo 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 7,5 mg contém:

paracetamol.....500 mg

fosfato de codeína.....7,5 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, metabissulfito de sódio, docusato de sódio, ácido benzóico, estearato de magnésio, dióxido de silício, ácido tartárico e edetato dissódico di-hidratado.

Cada comprimido de 30 mg contém:

paracetamol.....500 mg

fosfato de codeína.....30 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, metabissulfito de sódio, docusato de sódio, ácido benzóico, estearato de magnésio, dióxido de silício, ácido tartárico e edetato dissódico di-hidratado.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

CODEX 7,5 mg é indicado para o alívio de dores de intensidade leve.

CODEX 30 mg 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

CODEX é uma combinação de dois analgésicos, codeína e paracetamol, que proporciona alívio de dores de intensidade leve a intensa.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize CODEX se você apresenta alergia conhecida ao paracetamol, fosfato de codeína ou a qualquer um dos outros componentes do medicamento.

Produtos contendo codeína são contraindicados para o tratamento da dor pós-operatória em crianças que foram submetidas à tonsilectomia e/ou adenoidectomia.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A codeína é um agente opioide. Pode ocorrer tolerância, dependência psicológica e física 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.

A codeína deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento renal e hepático.

Morte relacionada ao metabolismo ultrarrápido de codeína em 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 ultrarrápidos de codeína (ou seja, múltiplas cópias do gene para a isoenzima 2D6 do citocromo P450 ou concentrações altas de morfina).

Também ocorreram mortes em lactentes que foram expostos a altos níveis de morfina no leite materno, pois suas mães eram metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Crianças com apneia obstrutiva do sono tratadas com codeína para dor após tonsilectomia e/ou adenoidectomia podem ser particularmente sensíveis aos efeitos depressores respiratórios da codeína que foi rapidamente metabolizada em morfina. Produtos contendo codeína são contraindicados para o tratamento de dor pós-operatória em todos os pacientes pediátricos que foram submetidos à tonsilectomia e/ou adenoidectomia.

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 com esquemas de dose registrados, os indivíduos que são metabolizadores ultrarrápidos podem ter depressão respiratória fatal ou de ameaça 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 pelo menor período de tempo e informar aos pacientes e cuidadores sobre estes riscos e sobre os sinais de superdose de morfina.

Produtos com codeína devem ser descontinuados no primeiro sinal de toxicidade e auxílio médico deve ser buscado o mais rápido possível.

Advertência de superdose

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).

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 e amamentação

Não há estudos clínicos adequados e bem controlados da combinação de codeína e paracetamol em gestantes ou lactantes.

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.

Amamentação

• 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, a morfina, levando a níveis maiores do que os esperados de morfina no leite

materno e altos níveis séricos de morfina potencialmente perigosos para os bebês amamentados. Portanto, o uso materno de codeína pode potencialmente levar a reações adversas graves em lactentes, incluindo morte. 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 CODEX em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foi estabelecida e, portanto, seu uso não é recomendado.

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.

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 de 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. Foram descritas interações com quinidina, metadona e paroxetina (inibidores de CYP2D6) levando à diminuição de concentrações plasmáticas de morfina, 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 do paracetamol potencializar os efeitos anticoagulantes da varfarina e outros derivados cumarínicos.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico (comprimido 500 mg + 7,5 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, liso.

Aspecto físico (comprimido 500 mg + 30 mg): comprimido branco, circular, biplano, sulcado e chanfrado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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:

CODEX 7,5 mg = 1 comprimido a cada 4 horas.

CODEX 30 mg = 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 de CODEX 7,5 mg ou CODEX 30 mg em um período de 24 horas.

A dose diária máxima para adultos é de:

- fosfato de codeína: 240 mg, a cada 24 horas.

- paracetamol: 4.000 mg, a cada 24 horas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você pode tomar a dose deste medicamento assim que lembrar, desde que siga as orientações quanto ao uso e que não exceda a dose recomendada para cada dia.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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, no 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 a do placebo e em $\geq 1\%$ dos pacientes. O traço representa uma incidência de $< 1\%$.

Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ 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-1.000 mg (N=337) % (frequência)	codeína/paracetamol dose única de 60 mg/600-1.000 mg (N=965) % (frequência)	codeína/paracetamol múltiplas doses de 30- 60mg/300-1.000 mg (N=249) % (frequência)	Placebo (N=1.017) %
Distúrbios gastrointestinais				
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 (suor excessivo)	-	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	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Incomum	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ 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*

Classe de Sistema/Órgão Categoria da frequência	Evento adverso por termo preferencial
Distúrbios gastrintestinais Muito rara Muito rara Distúrbios do sistema imune Muito rara Muito rara Exames laboratoriais Muito rara Distúrbios do sistema nervoso Muito rara Muito rara Distúrbios psiquiátricos Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Distúrbios vasculares Muito rara Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo Muito rara Muito rara Muito rara	Dor abdominal Dispepsia (dificuldade de digestão) Reação anafilática Hipersensibilidade (reação alérgica) Aumento de transaminases (enzimas intracelulares)** Dor de cabeça Sedação Agitação Dependência Síndrome de retirada do medicamento Humor eufórico Broncoespasmo (contração da musculatura dos brônquios) Dispneia (falta de ar) Depressão respiratória Angioedema (inchaço da derme e submucosa) Rubor (vermelhidão da pele) Prurido (coceira) Erupção cutânea 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™.

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

• codeína

Riscos de superdose por codeína incluem astenia, parada cardiorrespiratória, edema cerebral, coma, estado confusional, dependência do medicamento, fadiga, 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 superdosagem 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 sérica, 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.

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 associadas 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS – 1.0497.1209

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, Lote 6/12, Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
26/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VPS	Comprimido 500 mg + 7,5 mg 500 mg + 30 mg
16/06/2014	0474496/14-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	0474496/14-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 500 mg + 7,5 mg 500 mg + 30 mg