



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-565-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 17 de Enero de 2019

**Referencia:** 1-0047-0000-000935-18-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000935-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: DOLOFRIX – DOLOFRIX FORTE / PARACETAMOL – FOSFATO DE CODEÍNA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS - PARACETAMOL 500 mg y 300 mg – FOSFATO DE CODEÍNA 30 mg y 60 mg, autorizados por el Certificado N° 41.954.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de rótulos obrantes en el documento IF-2018-50630757-APN-DERM#ANMAT, prospectos obrantes en el documento IF-2018-50630573-APN-DERM#ANMAT, e Información para pacientes obrantes en el documento IF-2018-50629988-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: DOLOFRIX – DOLOFRIX FORTE / PARACETAMOL – FOSFATO

DE CODEÍNA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS - PARACETAMOL 500 mg y 300 mg – FOSFATO DE CODEÍNA 30 mg y 60 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.954, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000935-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.17 09:35:18 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.17 09:35:27 -0300'



Laboratorios  
RICHMOND

DOLOFRIX®



## PROYECTO DE ROTULO

**DOLOFRIX®**  
**PARACETAMOL 500 mg**  
**FOSFATO DE CODEÍNA 30mg**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Paracetamol</b>                       | <b>500,00 mg</b> |
| <b>Fosfato de Codeína</b>                | <b>30,00 mg</b>  |
| Almidón de maíz                          | 16,45 mg         |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 30,55 mg         |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 28,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 21,00 mg         |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 28,00 mg         |
| Laca amarillo ocaso                      | 1,00 mg          |
| Estearato de magnesio                    | 10,50 mg         |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 702,5 mg  |

### POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

### CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

### PRESENTACION

Envases conteniendo 2 comprimidos.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social**  
**Certificado N° 41.954**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

1

  
LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-60690752-1-APN-DERM#ANMAT  
Apoderada

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 4, 8, 10, 14, 16, 20, 30, 32, 40 y 60 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

2



LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-5069727-APN-DERM#ANMAT  
Aprobada

**PROYECTO DE ROTULO**

**DOLOFRIX FORTE®**  
**PARACETAMOL 300 mg**  
**FOSFATO DE CODEÍNA 60mg**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Paracetamol</b>                       | <b>300,00 mg</b> |
| <b>Fosfato de Codeína</b>                | <b>60,00 mg</b>  |
| Almidón de maíz                          | 70,00 mg         |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 31,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 24,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 13,60 mg         |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 27,00 mg         |
| Laca rojo punzó                          | 0,0975 mg        |
| Estearato de magnesio                    | 10,20 mg         |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 684,0 mg  |

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 2 comprimidos.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social**  
**Certificado N° 41.954**



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

3



LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-5063057-APN-DERM#ANMAT  
Aprobada

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 4, 8, 10, 14, 16, 20, 30, 32, 40 y 60 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

4



LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-5069067-APN-DERM#ANMAT  
Aprobada



Laboratorios  
RICHMOND

DOLOFRIX®



**PROYECTO DE ROTULO**

**DOLOFRIX®**  
**PARACETAMOL 500 mg**  
**FOSFATO DE CODEÍNA 30mg**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Paracetamol</b>                       | <b>500,00 mg</b> |
| <b>Fosfato de Codeína</b>                | <b>30,00 mg</b>  |
| Almidón de maíz                          | 16,45 mg         |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 30,55 mg         |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 28,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 21,00 mg         |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 28,00 mg         |
| Laca amarillo ocaso                      | 1,00 mg          |
| Estearato de magnesio                    | 10,50 mg         |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 702,5 mg  |

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 100 comprimidos.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social**  
**Certificado N° 41.954**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

5

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elysa Zini  
Aprobada  
IF-2018-50630752-APN-DERM#ANMAT

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.**

**Acondicionado en:**

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.**

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para la presentación de 1000 comprimidos.



**PROYECTO DE ROTULO**

**DOLOFRIX FORTE®**  
**PARACETAMOL 300 mg**  
**FOSFATO DE CODEÍNA 60mg**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

|   |                        |
|---|------------------------|
| <b>Paracetamol</b>                              | <b>300,00 mg</b>       |
| <b>Fosfato de Codeína</b>                       | <b>60,00 mg</b>        |
| <b>Almidón de maíz</b>                          | <b>70,00 mg</b>        |
| <b>Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102</b> | <b>31,00 mg</b>        |
| <b>Polivinilpirrolidona K30</b>                 | <b>24,00 mg</b>        |
| <b>Polivinilpirrolidona CL</b>                  | <b>13,60 mg</b>        |
| <b>Croscarmelosa sódica (Acdisol)</b>           | <b>27,00 mg</b>        |
| <b>Laca rojo punzó</b>                          | <b>0,0975 mg</b>       |
| <b>Estearato de magnesio</b>                    | <b>10,20 mg</b>        |
| <b>Lactosa monohidrato</b>                      | <b>c.s.p. 684,0 mg</b> |

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 100 comprimidos.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social**  
**Certificado N° 41.954**



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

7



LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-5063077-7-1-APN-DERM#ANMAT  
Aprobada

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**


Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para la presentación de 1000 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

8



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elena Zini  
Apoderada  
IF-2018-50030757-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50630757-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Martes 9 de Octubre de 2018**

**Referencia:** 935-18-8 PROSPECTO PARACETAMOL-CODEÍNA CERT41954

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.10.09 17:42:41 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera  
Asesor Técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.10.09 17:42:41 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

DOLOFRIX® y DOLOFRIX FORTE®  
PARACETAMOL 500 mg/FOSFATO DE CODEÍNA 30 mg  
PARACETAMOL 300 mg/FOSFATO DE CODEÍNA 60 mg  
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de Dolofrix® contiene:

|  |                 |
|--|-----------------|
| Paracetamol                              | 500,00 mg       |
| Fosfato de Codeína                       | 30,00 mg        |
| Almidón de maíz                          | 16,45 mg        |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 30,55 mg        |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 28,00 mg        |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 21,00 mg        |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 28,00 mg        |
| Laca amarillo oca                        | 1,00 mg         |
| Estearato de magnesio                    | 10,50 mg        |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 702,5 mg |

Cada comprimido de Dolofrix Forte® contiene:

|  |                 |
|--|-----------------|
| Paracetamol                              | 300,00 mg       |
| Fosfato de Codeína                       | 60,00 mg        |
| Almidón de maíz                          | 70,00 mg        |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 31,00 mg        |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 24,00 mg        |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 13,60 mg        |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 27,00 mg        |
| Laca rojo punzó                          | 0,0975 mg       |
| Estearato de magnesio                    | 10,20 mg        |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 684,0 mg |

### ACCIÓN TERAPEUTICA

Opiáceo en combinación con analgésico no opiáceo. Analgésico potente, para el tratamiento sintomático del dolor.

Código ATC: N02AJ06

## INDICACIONES

Dolofrix® y Dolofrix Forte® están indicados para el tratamiento del dolor leve a moderado, cuando el tratamiento con un opiáceo es apropiado y para el cual resultan inadecuados los tratamientos alternativos.

### Limitaciones de uso:

Por el riesgo que presentan los opiáceos de adicción, abuso y mal uso, incluso a dosis terapéuticas, reserve el uso de Dolofrix® y Dolofrix Forte® para pacientes en los cuales el tratamiento alternativo a opiáceos:

- No ha provisto una adecuada analgesia, o no se espera provea una analgesia adecuada
- No ha sido bien tolerado, o no se espera que sea bien tolerado

## POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se deberá utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo a los requerimientos terapéuticos del paciente.

El esquema deberá ajustarse a cada paciente, tomando en consideración la severidad del dolor del paciente, su respuesta, experiencia previa en tratamiento analgésico y factores de riesgo para adicción, abuso y mal uso.

Se deberá monitorear al paciente de cerca para evaluar depresión respiratoria, especialmente dentro de las 24-72 horas desde el inicio del tratamiento y posteriores a aumentos de dosis, para ajustes de dosis que pudieran requerirse.

La dosificación debe ser ajustada de acuerdo a la severidad del dolor y a la respuesta del paciente. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, por dosis repetidas de codeína se puede desarrollar tolerancia y que la aparición de reacciones adversas es dosis dependiente.

En adultos, dosis de codeína superiores a 60 mg, fueron asociadas a un aumento en la incidencia de reacciones adversas y no se asociaron a una mayor eficacia. Ocurre lo mismo administrando altas dosis en niños.

En general, la dosis es:

**Dolofrix®:**

**Adultos:** 1 ó 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según requerimiento del paciente para el alivio sintomático de su dolor, con un máximo de 8 comprimidos cada 24 horas.

**Ancianos:** Se deberá reducir la dosis.

**Insuficiencia hepática:** Se deberá reducir la dosis.



LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M N 15781

10



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. E. Brindini  
IF-2018-50630577-APN-DERM#ANMAT

**Pacientes pediátricos:**

Niños de 16 a 18 años: 1 ó 2 comprimidos cada 6 horas según requerimiento del paciente para el alivio sintomático de su dolor, con un máximo de 8 comprimidos cada 24 horas.

Niños de 12 a 15 años: 1 comprimido cada 6 horas según requerimiento del paciente para el alivio sintomático de su dolor, con un máximo de 4 comprimidos cada 24 horas.

Niños menores de 12 años: No deberá utilizarse codeína en niños menores de 12 años por el riesgo de toxicidad por opiáceos por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina.

La duración del tratamiento deberá ser limitada a 3 días y, en caso de no alcanzarse alivio del dolor efectivo, los pacientes o quienes cuiden de ellos deberán ser advertidos de buscar consejo médico.

La dosis deberá ajustarse a la severidad del dolor y a la respuesta del paciente. Sin embargo, se deberá tener en cuenta que la tolerancia a la codeína podrá desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos es dosis dependiente.

Dolofrix Forte®: 1 comprimido cada 4 horas según requerimiento del paciente para el alivio sintomático de su dolor.

Tabla 1 – Dosis máxima a utilizar en 24 horas

|                    | Dosis Simple (Rango)                      | Dosis Diaria Máxima |
|--------------------|---|---------------------|
| Fosfato de Codeína | 30 mg <sup>a</sup> a 60 mg <sup>b</sup>   | 360 mg              |
| Paracetamol        | 300 mg <sup>b</sup> a 500 mg <sup>a</sup> | 4000 mg             |

<sup>a</sup> Dolofrix®

<sup>b</sup> Dolofrix Forte®

El médico debe determinar el número de comprimidos por dosis y el máximo número de tabletas para 24 horas, según lo indique la intensidad del dolor y la tolerancia del paciente.

**Conversión de otros opiáceos a Dolofrix® o Dolofrix Forte®:**

Existe variabilidad interindividual en la potencia de medicamentos opiáceos y fórmulas con opiáceos. Por lo tanto, se deberá proceder con cautela al determinar la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte®. Es más seguro subestimar que sobreestimar la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte®, y el manejo de las reacciones adversas debido a la sobredosis.

**Titulación y mantenimiento de la terapia:**

Se deberá titular de manera individual la dosis de Dolofrix® y Dolofrix Forte® a una dosis que provea analgesia adecuada y minimice el riesgo de eventos adversos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

Serán necesarios la reevaluación continua de pacientes bajo tratamiento con Dolofrix® y Dolofrix Forte® para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de eventos adversos, a la vez que el monitoreo del desarrollo de adicción, abuso o mal uso, y la comunicación frecuente con el médico prescriptor, otros profesionales de la salud, el paciente y su familia o cuidador durante etapas como cambios posológicos e inicio de la terapia.

Si el nivel de dolor se incrementa posterior a la estabilización de la dosis, trate de identificar el origen del aumento del dolor antes de incrementar la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

De ocurrir eventos adversos asociados al uso de opiáceos inaceptables, se deberá considerar una reducción en la dosis. Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre manejo del dolor y eventos adversos relacionados con opiáceos.

*Discontinuación de Dolofrix® y Dolofrix Forte®:*

Cuando un paciente bajo tratamiento regular con Dolofrix® o Dolofrix Forte® se vuelve físicamente dependiente o ya no requiere el uso de la medicación, se deberá hacer un retiro gradual de la medicación, del 25% al 50% cada 2 ó 4 días, mientras se lo monitorea de cerca para detectar síntomas de síndrome de retirada.

Si el paciente presenta estos síntomas, se deberá incrementar la dosis a la dosis anterior y disminuir la dosis más gradualmente, ya sea incrementando el tiempo entre disminuciones de dosis, disminuyendo la cantidad de dosis reducida por vez, o ambas. No discontinúe abruptamente el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® en pacientes con dependencia física.

Para niños, la dosis de codeína fosfato es de 0,5 mg/kg de peso y no se debe sobrepasar, tres a cuatro veces por día.

## CONTRAINDICACIONES

- Pacientes menores de 12 años de edad
- Pacientes posoperatorios menores de 18 años de edad a quienes se les hubiera realizado una amigdalectomía y/o adenoidectomía
- Pacientes con depresión respiratoria severa
- Pacientes con asma bronquial severo o agudo en un ambiente sin monitoreo o en ausencia de equipo de reanimación
- Pacientes con uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o que han usado IMAOs dentro de los últimos 14 días
- Pacientes con sospecha de obstrucción gastrointestinal o conocida, incluyendo íleo paralítico

- Pacientes con hipersensibilidad a la codeína y al paracetamol, y a cualquiera de sus componentes.
- Pacientes con trastornos obstructivos de las vías respiratorias.
- Pacientes con alcoholismo agudo
- Pacientes con insuficiencia hepática severa
- Pacientes con traumatismo de cráneo o presión intracraneal elevada (además del riesgo de depresión respiratoria y el aumento en la presión intracraneal, podría afectar las respuestas pupilar y otras en una evaluación neurológica)
- Pacientes comatosos
- Pacientes con diarrea aguda como colitis ulcerosa o colitis asociada al uso de antibióticos (Ej. colitis pseudomembranosa) o diarrea causada por intoxicación
- Pacientes que están amamantando
- Pacientes que se sabe son metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción:

La codeína es un agonista opiáceo relativamente selectivo al receptor opiáceo  $\mu$ , pero con una afinidad mucho menor que la morfina. Las propiedades analgésicas de la codeína son consideradas atribuibles a su conversión a morfina, aunque el mecanismo de acción exacto es desconocido.

El mecanismo de acción del paracetamol y sus propiedades analgésicas no se ha establecido pero involucra acciones a nivel sistema nervioso central.

### FARMACOCINÉTICA


A continuación se describen las características farmacocinéticas individualmente por fármaco:

#### Codeína:

##### Absorción:

La codeína es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal. Se distribuye rápidamente desde el espacio intravascular a varios tejidos periféricos, con distribución preferencial a tejidos parenquimatosos como hígado, bazo, y riñón. La codeína atraviesa la barrera hematoencefálica y fue hallado en tejido fetal y leche materna.

Las concentraciones plasmáticas no tienen una relación lineal con la concentración central o el alivio del dolor. La codeína tiene un 7-25% de unión a proteínas y no se acumula en tejidos corporales.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

13

LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-50630573-00-APN-DERM#ANMAT  
Apoderada



**Metabolismo:**

Cerca del 70-80% de la dosis administrada de codeína es metabolizada por conjugación con ácido glucurónico a codeína-6-glucurónico (C6G) a por O-desmetilación a morfina (cerca del 5-10%) y N-desmetilación a norcodeína (cerca del 10%) respectivamente. UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 y 2B4 son las enzimas principales encargadas de la glucuronidación de codeína a C6G. CYP2D6 es la principal enzima que interviene en el metabolismo de codeína a morfina y CYP3A4 es la enzima principal en el metabolismo de codeína a morfina.

La morfina y la norcodeína son metabolizadas posteriormente por conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos glucuronados de morfina son morfina-3-glucurónico (M3G) y morfina-6-glucurónico (M6G). La morfina y M6G son conocidos alergénicos en humanos. La actividad analgésica de C6G en humanos no se conoce. En general, no se considera que la norcodeína y M3G tengan propiedades analgésicas.

**Eliminación:**

La vida media en plasma es de 2,9 horas. La eliminación de codeína es mayormente renal, y cerca del 90% de la dosis oral es excretada en los riñones dentro de las 24 horas posteriores a la administración.

Los productos de secreción urinaria consisten en codeína libre y conjugada con glucurónico (cerca del 70%), norcodeína libre y conjugada (cerca del 10%), morfina libre y conjugada (cerca del 10%), normorfina (4%) e hidrocodona (1%). El remanente de la dosis es excretado en las heces.

A dosis terapéuticas, el efecto analgésico alcanza un pico dentro de las 2 horas y persiste por entre 4 y 6 horas.

**Paracetamol:**

**Absorción:**

El paracetamol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuye en la mayoría de los tejidos corporales. Una pequeña fracción (10-25%) se une a proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:**

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado siguiendo una cinética de primer orden e involucra tres vías metabólicas principales independientes: conjugación con glucurónico, conjugación con sulfato y oxidación vía citocromo, P450 dependiente, por la ruta metabólica de la oxidasa de función mixta para formar un metabolito reactivo intermedio, que se conjuga con glutatión y luego es metabolizado en conjugados con cisteína y ácido mercaptúrico.

La principal isoenzima del citocromo P450 involucrada parece ser CYP2E1, con vías adicionales por las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4.

#### Eliminación:

La vida media en plasma es de 1,25 a 3 horas, pero puede ser incrementada por daño hepático y como consecuencia de una sobredosis. La eliminación del paracetamol es principalmente por metabolismo hepático (conjugación) y posterior excreción renal de sus metabolitos.

Aproximadamente el 85% de la dosis oral aparece en orina dentro de las 24 horas siguientes a la administración, en su mayoría como conjugado glucurónico, con pequeñas cantidades de otros conjugados y droga libre.

### **ADVERTENCIAS**

#### Generales

Dolofrix® se debe administrar con precaución a pacientes añosos, debilitados, hipotiróideos, asmáticos, con reserva respiratoria disminuida, con insuficiencia suprarrenal, hipertrofia prostática, hipotensión, shock, trastornos intestinales inflamatorios u obstructivos, estenosis uretral, miastenia gravis, o con presión intracraneal elevada. También se debe prestar atención a la insuficiencia respiratoria y el asma bronquial, los estados convulsivos, insuficiencia tiroidea, afecciones hepáticas y traumatismos craneanos.

En estos casos, los efectos depresores de los narcóticos y su capacidad de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo puede verse aumentada en forma exagerada.

En enfermedades abdominales agudas, la administración de codeína puede impedir el claro diagnóstico de afecciones de esa vía.

El paciente debe entender bien cuáles son los límites de una dosis única y del total a ingerir en 24 horas, así como también el valor y respeto de los intervalos entre tomas.

Evite su uso durante un ataque agudo de asma.

El médico prescriptor deberá evaluar periódicamente el balance riesgo-beneficio de su uso continuado.

Se deberá indicar al paciente:

- No deberá ser consumido por un tiempo mayor al indicado por el médico.
- El consumo regular de codeína por un largo plazo puede generar adicción, que puede hacer que se sienta inquieto e irritable cuando su tratamiento termine.
- Tomar analgésicos para el dolor de cabeza demasiado seguido puede empeorarlos.

Adicción, abuso y mal uso

Dolofrix® y Dolofrix Forte® contienen codeína. Como contiene un opiáceo, existe riesgo para los usuarios de adicción, abuso y mal uso.

Si bien el riesgo individual de generar adicción es incierto, puede ocurrir en pacientes correctamente dosificados con Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

Abuso:

Dolofrix® y Dolofrix Forte® contienen codeína, una sustancia con un alto potencial para ser abusada, al igual que otros opiáceos, incluido el fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona y tapentadol. Dolofrix® y Dolofrix Forte® pueden ser abusados, mal utilizados, generar adicción y ser consumidos de forma ilícita.

Los pacientes bajo tratamiento con opiáceos requieren un monitoreo cercano por signos de abuso y adicción, ya que la adicción puede presentarse a dosis recomendadas si existe abuso o mal uso.

El abuso de drogas legales es el uso intencional no terapéutico de una droga de venta bajo receta archivada, incluso si fuera una única vez, por el efecto gratificante psicológico o fisiológico.

La adicción a las drogas es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que se desarrollan por el uso repetido de una sustancia e incluyen: un deseo fuerte de tomar la droga, dificultades en el control de su uso, persistencia en su uso a pesar de causarle daño o ser potencialmente dañina, priorización de la toma de la droga por sobre otras actividades u obligaciones, tolerancia aumentada, y a veces abstinencia física.

Los fármacos opiáceos son buscados por adictos a los fármacos y personas con problemas de adicciones y están sujetos a uso ilícito. El médico deberá considerar estos riesgos al momento de indicar Dolofrix® o Dolofrix Forte®. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción de la droga en la menor dosis posible y aconsejar al paciente en el descarte correcto de los comprimidos sin utilizar.

El comportamiento de búsqueda de drogas es muy común en personas con trastornos de abuso de sustancias. Las tácticas que utilizan son llamadas de emergencia o visitas cercanas al fin de la jornada laboral del médico, negación a realizarse un examen físico apropiado, pruebas de laboratorio, ser derivados, repetidas "pérdidas" de recetas, alteración de recetas y resistencia a otorgar información médica previa o información de contacto de otros médicos tratantes.

La conducta de visitar varios médicos en búsqueda de prescripciones adicionales es común entre quienes abusan de los medicamentos y personas que padecen adicción sin tratar. Se deberá prestar atención al correcto manejo del dolor para tratar a los pacientes con mal manejo del dolor.

El riesgo potencial de desarrollo de estas conductas no deberá impedir el correcto manejo del dolor en el paciente. Los pacientes en riesgo podrán ser indicados Dolofrix® o Dolofrix Forte®, pero con asesoría intensa respecto de los riesgos y el uso apropiado de Dolofrix® o Dolofrix Forte® junto con un intenso monitoreo para signos de adicción, abuso y mal uso.

El abuso y la adicción son independientes y diferentes de la dependencia física y la tolerancia. Los médicos deberán saber que la adicción puede no ser acompañada por tolerancia y síntomas de dependencia física en todos los adictos. Además, el abuso de opiáceos puede ocurrir sin adicción.

Dolofrix® y Dolofrix Forte®, al igual que otros opiáceos, pueden ser utilizados con propósitos no médicos en canales ilegales de distribución. Se deberá mantener un control por escrito detallando la información prescrita, incluyendo cantidad, frecuencia, pedidos de renovación de receta.

Se deberá evaluar al paciente de manera apropiada, tener prácticas de prescripción apropiadas, una reevaluación periódica de la terapia, y dispensación y guardado correctos como medidas para impedir el uso abusivo de opiáceos.

El médico deberá evaluar el riesgo del paciente de desarrollar adicción, abusar o utilizar incorrectamente los opiáceos antes de prescribir Dolofrix® o Dolofrix Forte®, a través de su conducta y condición. Los riesgos se incrementan en pacientes con historia personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (Ej. depresión mayor).

**Riesgo específico de abuso de las cápsulas de paracetamol y fosfato de codeína:** Las cápsulas de paracetamol y fosfato de codeína son de uso oral únicamente. El abuso de las cápsulas de paracetamol y fosfato de codeína acarrea un riesgo potencial de sobredosis y muerte. El riesgo se incrementa con el uso concomitante de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central. El abuso de drogas en forma parenteral se asocia comúnmente a la transmisión de enfermedades infecciosas como hepatitis y VIH.

**Dependencia:**

Tanto la tolerancia como la dependencia física pueden desarrollarse a partir del uso crónico de la terapia con opiáceos. La tolerancia es la necesidad de incrementar la dosis de opiáceos para mantener un efecto definido como es la analgesia (en ausencia de progresión de enfermedad o factores externos). La tolerancia puede ocurrir a los efectos tanto deseados e indeseados de las drogas, y puede desarrollarse a diferentes tiempos para cada efecto.

La dependencia física termina en síntomas de abstinencia tras la discontinuación abrupta o una reducción significativa de la dosis de la droga. La abstinencia también puede precipitarse por la coadministración de drogas con actividad antagonista a opiáceos (Ej. naloxona, nalmefeno), analgésicos de actividad agonista/antagonista mixta (Ej. pentazocina, butorfanol, nalbufina), o agonistas parciales (Ej. buprenorfina). La dependencia física puede no ocurrir a un grado significativo hasta días o semanas posteriores al uso continuado de opiáceos.

Dolofrix® y Dolofrix Forte® no deben ser discontinuados de forma abrupta. De discontinuarlos en forma repentina en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir síndrome de abstinencia. Estos son algunos de los síntomas que caracterizan el síndrome: excitabilidad, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros signos y síntomas que pueden presentarse incluyen: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea o presión sanguínea, ritmo cardíaco y respiratorio aumentados.

Los infantes nacidos de madres físicamente dependientes a opiáceos también lo serán y pueden exhibir signos de dificultad respiratoria y síntomas de abstinencia.

### Depresión respiratoria potencialmente fatal

Se ha reportado depresión respiratoria severa, potencialmente fatal o fatal asociada al uso de opiáceos, incluso cuando se sigue la indicación médica. La depresión respiratoria, de no reconocerse y tratarse de inmediato puede llevar a falla respiratoria y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y el uso de antagonistas de opiáceos, dependiendo del estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono por la depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar los efectos sedantes.

Si bien la depresión respiratoria potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Dolofrix® o Dolofrix Forte®, el riesgo está incrementado al inicio del tratamiento o cuando hay aumentos de dosis. Se deberá monitorear a los pacientes de cerca para evaluar depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas de aumentos de dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial el dosaje y la titulación apropiados. La sobreestimación de la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte® cuando se cambia de otro fármaco opiáceo a éstos puede resultar en una sobredosis fatal en la primera dosis.

La ingesta accidental de Dolofrix® o Dolofrix Forte®, especialmente por los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de codeína.

### Variabilidad genética del CYP2D6: Metabolizadores ultrarápidos

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarápidos por un genotipo específico de CYP2D6 (Ej. duplicaciones genéticas como \*1/\*1xN o \*1/\*2xN). La prevalencia de este fenotipo de CYP2D6 varía ampliamente y ha sido correlacionado con la etnia. Estos individuos convierten la codeína a su metabolito activo, morfina, más rápidamente y completamente que otras personas.

Esta conversión rápida resulta en una concentración sérica más elevada de morfina de lo esperado. Incluso en regímenes posológicos que respetan las pautas terapéuticas, los individuos que fueran metabolizadores ultrarápidos pueden tener depresión respiratoria potencialmente fatal o experimentar signos de sobredosis (como somnolencia excesiva, confusión, respiración superficial, contracción de las pupilas, náuseas, vómitos, constipación y falta de apetito; en casos severos pueden verse síntomas como depresión circulatoria y respiratoria, que pueden ser potencialmente fatales aunque ocurren rara vez).

Por lo tanto, Los individuos que sean metabolizadores ultrarápidos no deberán tomar Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

### Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos

El uso prolongado de Dolofrix® o Dolofrix Forte® durante el embarazo puede resultar en síndrome de abstinencia en el neonato. El síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, a diferencia del síndrome de abstinencia del adulto, es potencialmente fatal si no se reconoce y se trata y requiere manejo acorde a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Se deberá disponer de equipamiento adecuado y de personal idóneo para el manejo de la situación.

Observe a los recién nacidos por signos de síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y proceda acorde. Informe a las pacientes embarazadas que han usado opiáceos por un período de tiempo prolongado el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y asegurarles que un tratamiento apropiado estará disponible.

### Hepatotoxicidad

Se ha asociado al paracetamol con casos de falla hepática aguda, a veces resultante en trasplante hepático y muerte. La mayoría de casos de injuria hepática están asociados con el uso de paracetamol a dosis que exceden los 4000 mg diarios, e involucran a menudo más de un producto que contenga paracetamol.

El consumo excesivo de paracetamol puede ser intencional para causar una autolesión o no intencional ya que los pacientes, tratando de obtener un mayor alivio de su dolor consumen otros productos que contienen paracetamol.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que consumen alcohol mientras toman paracetamol.

El médico deberá indicar al paciente que lea los rótulos en búsqueda de las palabras paracetamol, acetaminofeno o APAP para no usar más de un producto que contenga paracetamol. Se deberá indicar a los pacientes que recurran a un médico en caso de ingesta de más de 4000 mg de paracetamol por día, incluso si se sienten bien.

Los analgésicos opiáceos deberán ser evitados en pacientes con trastornos del tracto biliar o usados junto con un antiespasmódico.

El riesgo de sobredosis es mayor en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica.

Se deberá advertir a los pacientes que acudan a un médico inmediatamente en caso de sobredosis, por el riesgo de toxicidad hepática severa retardada. Se les deberá advertir de no consumir otros productos que pudieran contener paracetamol de forma concomitante y a mantener el producto alejado de los niños.

**Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, o ancianos, pacientes caquéticos o debilitados**

El uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un ambiente no controlado o en ausencia de equipo de reanimación está contraindicado.

**Pacientes con enfermedad pulmonar crónica:**

En pacientes tratados con Dolofrix® o Dolofrix Forte® con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cor pulmonale, y aquellos con reserva ventilatoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente están en riesgo de sufrir de una disminución en su dinámica respiratoria incluyendo apnea, incluso a la dosis terapéutica de Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

**Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados:**

Es más probable que ocurra la depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados porque pueden tener alteración en su farmacocinética, incluido el aclaramiento, comparado con pacientes más sanos.

El médico deberá monitorear a estos pacientes de cerca, especialmente cuando se esté titulando la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte® o cuando se administre concomitantemente junto con otras drogas depresoras respiratorias. De manera alternativa, se deberá considerar utilizar un analgésico no opiáceo para este tipo de pacientes.

**Insuficiencia suprarrenal**

Se han reportado con el uso de opiáceos casos de insuficiencia suprarrenal, en general con el uso de más de un mes. La presentación de insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos no específicos como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y baja presión sanguínea.

Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, se deberá confirmar el diagnóstico con pruebas diagnósticas tan pronto como sea posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, se deberá tratar al paciente con dosis de corticoesteroides fisiológicas.

Se deberá deshabituarse al paciente al tratamiento con opiáceos para permitir que se recupere la función adrenal y continuar el tratamiento con corticoides hasta recuperar la función adrenal.

Se podrá probar de utilizar otros opiáceos ya que se ha visto en algunos casos que el uso de otros opiáceos no produjo recurrencia de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no permite identificar ningún opiáceo en particular como más probablemente asociado a insuficiencia adrenal.



#### Hipotensión severa

Dolofrix® y Dolofrix Forte® pueden causar hipotensión severa, incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo mayor en pacientes cuya habilidad de mantener su presión sanguínea ya se vea comprometida por una reducción en el volumen sanguíneo o administración concomitante de algunos depresores del SNC (Ej. fenotiazinas y anestésicos generales).

Se deberá monitorear a estos pacientes por signos de hipotensión tras iniciar tratamiento con Dolofrix® o Dolofrix Forte®. En pacientes con shock circulatorio, el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión sanguínea. Se deberá evitar el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® en pacientes con shock circulatorio.

#### Reacciones cutáneas severas

De manera poco frecuente, el paracetamol puede causar reacciones cutáneas severas como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser fatales.

Se deberá informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas, y se deberá discontinuar el medicamento al aparecer una erupción o algún otro síntoma de hipersensibilidad.

#### Riesgos en pacientes con presión intracraneal elevada, tumores cerebrales, traumatismo craneal o deterioro de consciencia

En pacientes que pudieran ser sensibles a los efectos intracraniales de la retención de CO<sub>2</sub> intracraneal (Ej. aquellos con evidencia de presión intracraneal elevada o tumores cerebrales). Dolofrix® y Dolofrix Forte® pueden reducir la dinámica respiratoria y la retención de CO<sub>2</sub> resultante puede aumentar más la presión intracraneal.

Se deberá monitorear a estos pacientes por signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando se inicia la terapia con Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

Los opiáceos pueden complicar también la evolución clínica en un paciente con traumatismo craneal. Se deberá evitar el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® en pacientes con deterioro de la consciencia o en coma.

#### Hipersensibilidad/Anafilaxis

Ha habido reportes en la experiencia poscomercialización de casos de hipersensibilidad y anafilaxia relacionados con el uso de paracetamol. Los signos clínicos incluyen inflamación del rostro, boca y garganta, insuficiencia respiratoria, urticaria, erupción, prurito y vómitos.

Hay algunos reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere asistencia médica de emergencia. Se deberá indicar al paciente que de experimentar estos síntomas discontinúen Dolofrix® o Dolofrix Forte® inmediatamente y que busquen ayuda médica. No se deberá prescribir Dolofrix® o Dolofrix Forte® a pacientes con alergia conocida al paracetamol.

Riesgos en pacientes con condiciones gastrointestinales

Dolofrix® y Dolofrix Forte® están contraindicados en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluyendo ileo paralítico.

La administración de Dolofrix® o Dolofrix Forte® u otros opiáceos pueden complicar el diagnóstico o evolución clínica de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Dolofrix® y Dolofrix Forte® pueden causar espasmos en el esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Se deberá monitorear a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda o empeoramiento de los síntomas.

Riesgo aumentado de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

El contenido de codeína en Dolofrix® o Dolofrix Forte® puede incrementar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede incrementar el riesgo de que ocurra una convulsión en otro ámbito clínico asociado a convulsiones. Se deberá monitorear a los pacientes con historia clínica de trastorno convulsivo o empeoramiento del control de las convulsiones con el tratamiento de Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

Abstinencia

Se deberá evitar el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (Ej. pentazocina, nalbufina y butorfanol) o agonistas parciales (Ej buprenorfina) en pacientes que están siendo tratados con un analgésico agonista opiáceo, como Dolofrix® o Dolofrix Forte®. En estos pacientes, los agonistas/antagonistas mixtos y los analgésicos parciales pueden reducir el efecto analgésico y/o terminar en síntomas de abstinencia.

Cuando se discontinúe la terapia con Dolofrix® o Dolofrix Forte®, la dosis debe ser reducida gradualmente. No se deberá discontinuar la toma de Dolofrix® o Dolofrix Forte® abruptamente.

### Uso posoperatorio en niños

Ha habido reportes de que la codeína, administrada de forma posoperatoria a niños luego de la amigdalectomía y/o adenoidectomía, por apneas del sueño obstructivas, llevó a raros y mortales eventos adversos incluyendo la muerte. Todos los niños recibieron dosis de codeína dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo, existe evidencia de que estos niños eran o metabolizadores ultrarrápidos o metabolizadores extensos en su habilidad de metabolizar codeína a morfina.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones entre las drogas y las pruebas de laboratorio**

La codeína puede incrementar los niveles de amilasa sérica

El paracetamol puede producir falsos positivos en el resultado de la prueba de ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Los opiáceos pueden interferir con estudios de vaciamiento gástrico ya que retrasan el vaciamiento gástrico y con diagnóstico por imágenes hepatobiliar utilizando disofenina de tecnecio Tc 99m ya que el tratamiento con opiáceos puede causar constricción del esfínter de Oddi e incrementar la presión en el tracto biliar.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En dosis altas o con el tratamiento normal, el paracetamol puede potenciar los efectos de warfarina. La absorción de paracetamol es reducida por colestiramina y acelerada por domperidona y metoclopramida.

El uso concomitante de codeína y antihistamínicos de efecto sedantes pueden causar depresión del SNC y/o respiratoria y/o hipotensión.

La codeína antagoniza el efecto de metoclopramida y cisaprida en su actividad gastrointestinal. Retrasa la absorción de flecainida y mexiletina y potencia el efecto de hipnóticos y ansiolíticos. La actividad analgésica de codeína es probablemente inhibida por quinidina, que inhibe el metabolismo de codeína.

El uso concomitante de codeína con agentes antidiarréicos o antiperistálticos como loperamida y caolín pueden incrementar el riesgo de constipación severa.

La cimetidina puede inhibir el metabolismo de dihidrocodeína resultando en un incremento en las concentraciones plasmáticas.

**Interacciones con drogas que afectan las isoenzimas del citocromo P450**

Los efectos del uso concomitante o suspensión de inductores del CYP3A4, inhibidores del CYP3A4 o inhibidores de CYP2D6 con codeína son complejos. El uso de inductores del CYP3A4, inhibidores de CYP3A4 o inhibidores de CYP2D6 con Dolofrix® o Dolofrix Forte® requiere consideración cuidadosa de los efectos sobre la droga original, codeína, o su metabolito, morfina.

**Interacción con CYP3A4:**

El uso concomitante con Dolofrix® o Dolofrix Forte® con cualquier inhibidor del CYP3A4, como antibióticos macrólidos (Ej. eritromicina), agentes antifúngicos azoles (Ej. ketoconazol), e inhibidores de la proteasa (Ej. ritonavir) o la suspensión de un inductor de CYP3A4 como rifampina, carbamazepina, y fenitoína, pueden resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína, con el subsecuente aumento de metabolismo por parte de CYP2D6, resultando en niveles incrementados de morfina, los cuales podrían aumentar o prolongar las reacciones adversas y pueden causar depresión respiratoria potencialmente mortal.

El uso concomitante de Dolofrix® o Dolofrix Forte® con cualquier inductor del CYP3A4 o la suspensión de inhibidores del CYP3A4 puede resultar en concentraciones menores de codeína, niveles aumentados de norcodeína y menor metabolismo via CYP2D6 con concentraciones resultantes de morfina menores. Esto puede estar asociado con una disminución en la eficacia, y en algunos pacientes, puede resultar en signos y síntomas de abstinencia a opiáceos.

El médico deberá monitorear a los pacientes bajo tratamiento concomitante de Dolofrix® o Dolofrix Forte® e inductores o inhibidores del CYP3A4 por cualquier signo o síntoma que pudiera reflejar toxicidad por opiáceos y síndrome de abstinencia a opiáceos cuando Dolofrix® o Dolofrix Forte® sean utilizados junto con inhibidores o inductores del CYP3A4.

Si el uso concomitante de con inhibidor del CYP3A4 es necesario, o si se discontinúa el uso de un inductor del CYP3A4, se deberá considerar una reducción de dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte® hasta alcanzar efectos estables de la medicación.

Si el uso concomitante de un inductor del CYP3A4 es necesario o si se discontinúa el uso de un inductor del CYP3A4, considere un aumento de dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte® hasta alcanzar un efecto estable. El médico deberá monitorear al paciente por síntomas de abstinencia a opiáceos.

### Inhibidores del CYP2D6

El uso concomitante de Dolofrix® o Dolofrix Forte® con inhibidores del CYP2D6 (Ej. amiodarona, quinidina, paroxetina, fluoxetina, bupropion) pueden resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína y una disminución en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo morfina, que podría resultar en una reducción en la eficacia analgésica o síntomas de abstinencia por opiáceos.

La suspensión del uso concomitante de un inhibidor del CYP2D6 puede resultar en una disminución en las concentraciones plasmáticas de codeína y un incremento en las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, morfina, que podría incrementar o prolongar los eventos adversos y podría causar depresión respiratoria potencialmente fatal.

El médico deberá hacer un seguimiento al paciente bajo tratamiento con Dolofrix® o Dolofrix Forte® y cualquier inhibidor del CYP2D6 por signos y síntomas de toxicidad por opiáceos o síntomas de abstinencia por opiáceos cuando Dolofrix® o Dolofrix Forte® sean utilizados junto con inhibidores del CYP2D6.

De ser necesario el uso concomitante el uso de un inhibidor del CYP2D6, se deberá seguir al paciente para evaluar signos de reducción en la eficacia o síntomas de abstinencia a los opiáceos y considerar un aumento en la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte®. Cuando se discontinúe el inhibidor del CYP2D6, se deberá considerar una reducción de dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte® y seguir al paciente por signos y síntomas de depresión respiratoria o sedación.

### Benzodiazepinas u otros depresores del SNC

El uso concomitante de Dolofrix® o Dolofrix Forte® junto con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (Ej. hipnóticos/sedantes no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol) podría resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Por estos riesgos, el médico deberá reservarse de prescribir estas drogas en pacientes para los cuales el tratamiento alternativo a opiáceos resulte inadecuado.

Se ha demostrado en estudios observacionales que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas incrementa el riesgo de mortalidad relacionada con medicamentos, comparado con el uso de analgésicos opiáceos solos. Por sus propiedades farmacológicas similares, es de esperar que se presenten riesgos similares con el uso concomitante de otros depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

26

  
LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-45063057-3-APN-DERM#ANMAT  
Aporada

Si se decide prescribir una benzodiazepina o algún otro depresor del SNC concomitantemente con un analgésico opiáceo, se deberá prescribir las dosis iniciales más bajas y menores duraciones de uso concomitante.

En pacientes ya bajo tratamiento con un analgésico opiáceo, se deberá prescribir una dosis inicial menor de benzodiazepina u otro depresor del SNC que lo indicado en ausencia del analgésico opiáceo, y titular en base a la respuesta clínica.

Si se inicia tratamiento con un analgésico opiáceo en pacientes ya tratándose con benzodiazepinas u algún otro depresor del SNC, se deberá prescribir una dosis inicial menor del analgésico opiáceo, y titular basado en la respuesta clínica. Se deberá hacer un seguimiento cercano del paciente para evaluar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Advierta tanto a pacientes como cuidadores los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando Dolofrix® o Dolofrix Forte® se coadministran con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilegales).

Dolofrix® y Dolofrix Forte® aumentan los efectos hipotensor, sedante y depresor respiratorio del alcohol. Su uso concurrente deberá ser evitado.

Aconseje a los pacientes que no manejen u operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Se deberá evaluar a los pacientes por riesgo de desórdenes del uso de sustancias, incluyendo abuso y mal uso de opiáceos, y advertirles del riesgo de sobredosis y muerte asociados al uso adicional de depresores del SNC, incluyendo alcohol y sustancias de abuso.

La administración concomitante de codeína con oxibato de sodio puede causar incrementos en la depresión del SNC y/o depresión respiratoria y/o hipotensión.

#### Relajantes musculares

Dolofrix® y Dolofrix Forte® pueden aumentar la acción bloqueante neuromuscular de relajantes de músculo esquelético y producir un grado aumentado de depresión respiratoria.

De ser necesario el uso concomitante, se deberá monitorear a los pacientes por signos de depresión respiratoria que puede ser mayor a la esperada para Dolofrix® o Dolofrix Forte® y/o el relajante muscular según sea necesario.

#### Inhibidores de la monoaminoxidasa

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (Ej. fenelzina, tranilcipromina, linezolid) pueden potenciar los efectos de la morfina, el metabolito activo de la codeína, incluyendo depresión respiratoria, coma y confusión. Dolofrix® y Dolofrix Forte® no deberán ser administrados en pacientes bajo tratamiento con IMAOs o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión de los mismos.

De ser necesario el uso urgente de un opiáceo, se deberán usar dosis de prueba y titulación frecuente con pequeñas dosis de otros opiáceos (Ej. oxicodona, hidrocodona, oximorfona, buprenorfina) para el tratamiento del dolor mientras se monitorea de cerca la presión sanguínea y los signos y síntomas centrales y de depresión respiratoria.

La administración de petidina y posiblemente otros analgésicos opiáceos a pacientes recibiendo un IMAO han sido asociadas a reacciones muy severas y a veces fatales. Si el uso de codeína es considerado esencial, entonces se deberá tener especial precaución en pacientes recibiendo IMAOs o dentro de los 14 días posteriores al uso de un IMAO.

#### Diuréticos

Los opiáceos pueden reducir la eficacia de los diuréticos por inducción de la liberación de hormona antidiurética.

De ser necesario el uso concomitante, se deberá monitorear a los pacientes por signos de diuresis disminuida y/o efectos en la presión sanguínea y se deberá aumentar la dosis de diurético según sea necesario.


#### Anticolinérgicos

El uso concomitante de fármacos anticolinérgicos puede incrementar el riesgo de retención urinaria y/o constipación severa, lo que puede llevar a ileo paralítico.

De ser necesario el uso concomitante, se deberá monitorear a los pacientes por signos de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando se administra Dolofrix® o Dolofrix Forte® en forma concomitante con fármacos anticolinérgicos.

#### Fármacos serotoninérgicos

El uso concomitante de opiáceos con otros fármacos que afecten el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos ha resultado en síndrome serotoninérgico.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

28



LABORATORIOS RICHMOND  
Lc. Elvira Zamora  
IF-2018-30440573-APN-DERM#ANMAT

Ejemplos de estas drogas incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos (ADTs), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, drogas que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (Ej. mirtazapina, trazodona, tramadol), e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (usados para tratar trastornos psiquiátricos), entre otros, como linezolid y azul de metileno intravenoso.

De ser necesario el uso concomitante, se deberá monitorear de cerca al paciente, en especial durante el inicio del tratamiento y en ajustes de dosis. Se deberá discontinuar el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® de inmediato de sospecharse síndrome serotoninérgico.

#### Busulfán

Se deberá proceder con precaución cuando se utilice paracetamol previo a (menos de 72 horas) o en uso concurrente con busulfán intravenoso.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

##### Carcinogénesis:

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la combinación de codeína con paracetamol.

Estudios de carcinogenicidad a dos años fueron conducidos en ratas F344/N y ratones B6C3F1. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas machos o hembras, respectivamente, a dosis dietarias de hasta 70 y 80 mg/kg/día de codeína sulfato (aproximadamente 2 veces la dosis máxima recomendada de 360 mg/día para adultos en base a la dosis en mg/m<sup>2</sup>) durante dos años.

De manera similar, no hubo evidencia de actividad carcinogénica en ratones machos y hembras a dosis dietarias de hasta 400 mg/kg/día de sulfato de codeína (aproximadamente 5 veces la dosis diaria máxima recomendada de 360 mg/día para adultos en base a la dosis en mg/m<sup>2</sup>) durante dos años.

Se condujeron estudios a largo plazo en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico del paracetamol. En estudios de alimentación a 2 años, a ratas F344/n y ratones B6C3F1 se les administró una dieta conteniendo paracetamol hasta 6000 ppm.

Las ratas hembras demostraron dudosa evidencia de actividad carcinogénica basado en las incidencias de leucemia de células mononucleares a 0,8 veces la dosis diaria humana máxima de 4 gramos/día, basado en la superficie de área corporal.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

29



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elena Zini  
Apodada

IF-2018-50630573-APN-DERM#ANMAT



En contraste, no hubo evidencia de actividad carcinogénica en ratas macho que recibieron hasta 0,7 veces o ratones a hasta 1,2-1,4 veces la dosis diaria máxima para humanos, basado en comparación de superficies de área corporales.

**Mutagenicidad:**

El sulfato de codeína no resultó mutagénico en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa o clastogénica en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino.

Se han publicado datos de actividad clastogénica del paracetamol cuando se administra a dosis de 1500 mg/kg/día en el modelo animal de rata (3,6 veces la dosis máxima humana diaria, basado en comparaciones de superficies de área corporal). Sin embargo, a 750 mg/kg/día (1,8 veces la dosis máxima humana diaria, basado en comparaciones de superficies de área corporal) no se vio efecto clastogénico, lo que sugiere un efecto umbral.


**Fertilidad:**

No se han realizado estudios no clínicos con codeína o el uso combinado de codeína y paracetamol.

Se realizaron relevamientos de fertilidad frente al uso de paracetamol en ratones Swiss CD -1 por el ensayo de reproducción mediante cría continua. No hubo efectos en los parámetros de fertilidad en ratones consumiendo hasta 1,7 veces la dosis máxima humana diaria de paracetamol, basado en comparaciones de superficies de área corporal.

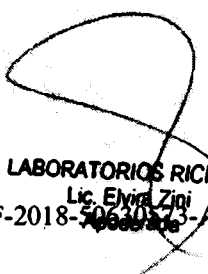
Aunque no hubo efectos en la motilidad espermática o en la densidad espermática en el epidídimo, hubo un incremento en la cantidad de espermatozoides anormales en ratones consumiendo 1,78 veces la dosis máxima humana diaria de paracetamol, basado en comparaciones de superficies de área corporal, y hubo una reducción en la cantidad de parejas que pudieron tener una quinta camada a esta dosis, lo que sugiere un efecto tóxico acumulado con la administración crónica de paracetamol cerca del límite superior de dosis diaria.

Se ha reportado en estudios con roedores que el uso oral de paracetamol en animales machos a dosis 1,2 veces la dosis máxima humana diaria (basado en comparaciones de superficies de área corporal) resulta en una disminución de los pesos testiculares, espermatogénesis reducida, fertilidad reducida, e implantación reducida en hembras a la misma dosis. Estos efectos parecen incrementarse con la duración del tratamiento. El significado clínico de estos hallazgos es desconocido.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

30



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elysa Zini  
IF-2018-50630373-APN-DERM#ANMAT

El uso crónico de opiáceos puede causar una reducción en la fertilidad tanto en machos y hembras de edad reproductiva. No es sabido si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Se deberá informar a los pacientes que el uso crónico de opiáceos puede reducir la fertilidad.

### Embarazo

Como con toda medicación, se deberá proceder con precaución durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. Se han reportado posibles malformaciones respiratorias y cardíacas con la exposición en el primer trimestre a codeína. El uso regular durante el embarazo puede causar dependencia física en el feto, llevando a síntomas de abstinencia en el neonato. La administración de codeína durante el trabajo de parto puede deprimir la función respiratoria en el neonato. Los analgésicos opiáceos pueden causar estasis gástrica durante el trabajo de parto, incrementando el riesgo de neumonía por aspiración en la madre.

Existe evidencia epidemiológica de la seguridad durante el embarazo en humanos cuando se utiliza paracetamol a dosis normales.

### Efectos teratogénicos:

Codeína: No se reportaron efectos teratogénicos en un estudio realizado en ratas y conejos a los que se les administra codeína en el período de organogénesis en dosis que varían entre 5 y 120 mg/kg. En ratas, en el nivel de 120 mg/kg, en el rango de dosis tóxica del animal adulto, se asoció a un incremento en la resorción embrional al momento de la implantación. En otro estudio a dosis subcutánea simple de 100 mg/kg de codeína administrada a ratones embarazadas se reportaron resultados de osificación retardada en las crías.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dolofrix® o Dolofrix Forte® deberán utilizarse en el embarazo sólo si el riesgo potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Efectos no teratogénicos:

Se ha reportado dependencia y síndrome de abstinencia neonatal por opiáceos en recién nacidos cuya madre ingirió opiáceos regularmente durante el embarazo.

El síndrome de abstinencia neonatal se presenta con irritabilidad, hiperactividad, patrón del sueño irregular, llanto de tono agudo, temblores, vómitos, diarrea y dificultad para subir de peso. Estos signos aparecen generalmente durante los primeros días de vida.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

31

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zim  
IF-2018-5068659-APN-DERM#ANMAT

El comienzo, duración y severidad del síndrome de abstinencia neonatal varían según el opiáceo utilizado, el tiempo del tratamiento, el momento del embarazo en el que está expuesta la madre, y cantidad usada por última vez por la embarazada, y la tasa de depuración de la droga por el neonato. Se deberá observar a los neonatos para evaluar síndrome de abstinencia neonatal por opiáceos y tratarlo de manera acorde.

#### **Trabajo de parto y alumbramiento**

Los narcóticos atraviesan la barrera placentaria, lo que puede causar depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en neonatos. Un antagonista a opiáceos, como naloxona, deberá estar disponible para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opiáceos en neonatos.

Dolofrix® o Dolofrix Forte® no están recomendados para el uso en embarazadas inmediatamente antes o durante el trabajo de parto, de existir técnicas anestésicas más apropiadas.

Los analgésicos opiáceos, incluidos Dolofrix® y Dolofrix Forte®, pueden prolongar el trabajo de parto a través de acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas.

Sin embargo, el efecto no es consistente y puede verse contrarrestado por un incremento en la dilatación cervical, lo que tiende a acortar el trabajo de parto.

Se deberá monitorear a los neonatos expuestos a analgésicos opiáceos por signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

No se debería administrar narcóticos durante el parto de niños que se anticipa nacerán prematuros; si la madre ha recibido narcóticos durante el trabajo de parto, el recién nacido deberá ser cuidadosamente vigilado sobre signos de depresión respiratoria; podría requerir reanimación.

El efecto de la codeína, si existe, en el crecimiento posterior, desarrollo y maduración funcional del niño es desconocida.

#### **Empleo en lactancia**

La codeína y su metabolito activo, la morfina, están presentes en leche materna. Existen publicaciones de estudios en los que se han reportado casos de sedación excesiva, depresión respiratoria y muerte en infantes expuestos a codeína vía leche materna.

Las madres metabolizadoras ultrarrápidas de codeína alcanzan niveles séricos más elevados de lo esperado de morfina, potencialmente llevando a niveles más elevados de morfina en leche materna, lo que puede ser peligroso para sus infantes lactantes, por lo que no deberá ser utilizada mientras se está dando de amamantar. En mujeres con metabolismo de codeína normal (actividad CYP2D6 normal), la cantidad secretada de codeína a la leche es baja y dosis dependiente.

No existe información en los efectos del uso de codeína en la producción de leche materna. Por el potencial desarrollo de reacciones adversas severas, incluida la sedación excesiva, depresión respiratoria y muerte en infantes lactantes, se deberá aconsejar a las pacientes que no den el pecho cuando se encuentren bajo tratamiento con Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

El paracetamol es excretado en la leche materna en pequeñas cantidades, pero la relevancia de esto es desconocida. Por el potencial de eventos adversos serios en infantes lactantes por el uso de paracetamol, se deberá decidir si se discontinuará la lactancia o el medicamento, evaluando la importancia de continuar con el fármaco para la madre.


De haber exposición de los infantes a Dolofrix® o Dolofrix Forte® a través de la leche materna, se deberá monitorear la sedación en exceso y la depresión respiratoria. Se pueden presentar síntomas de abstinencia en infantes lactantes cuando la administración materna de un opiáceo es discontinuada o cuando se discontinúa la lactancia.

En caso de que se desarrollen síntomas de toxicidad por opiáceos tanto en la madre como en el infante, todos los medicamentos que contengan codeína deberán ser discontinuados y se deberán administrar analgésicos alternativos que no sean opiáceos. En casos severos se deberá considerar la prescripción de naloxona para revertir los efectos.

Se ha reportado al menos un caso de muerte en un infante lactante expuesto a altos niveles de morfina en leche materna por ser la madre una metabolizadora ultrarrápida de codeína. No se recomienda dar el pecho cuando se está bajo tratamiento con Dolofrix® o Dolofrix Forte®.

### **Empleo en Pediatría**

La depresión respiratoria potencialmente fatal e incluso la muerte han ocurrido en niños que recibieron codeína. La codeína está sujeta a variabilidad en el metabolismo basado en el genotipo del CYP2D6, que puede llevar a un incremento en la exposición al metabolito activo morfina.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

33



LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-50630573-1-APN-DERM#ANMAT  
Aprobada

Basándose en la experiencia poscomercialización, los niños menores de 12 años de edad resultaron más susceptibles a los efectos depresores respiratorios de la codeína, particularmente si el riesgo se asocia a depresión respiratoria.

Por ejemplo, existen muchos casos de muerte reportados en el periodo posoperatorio de amigdalectomías y/o adenoidectomías, y muchos de los niños mostraban evidencia de ser metabolizadores ultrarápidos de codeína (Ej. múltiples copias del gen CYP2D6 o concentraciones de morfina elevadas).

Además, los niños con apnea del sueño obstructiva tratados con codeína para el dolor en el postoperatorio de amígdalas y/o adenoides pueden ser particularmente sensibles a sus efectos depresores respiratorios.

Por el riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal y muerte:

- Dolofrix® y Dolofrix Forte® están contraindicados en pacientes menores de 12 años de edad
- Dolofrix® y Dolofrix Forte® están contraindicados para el manejo posoperatorio de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad al ser operados de amígdalas y/o adenoides
- Evite el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® en adolescentes entre 12 y 18 años de edad con factores de riesgo que pudieran incrementar la sensibilidad a los efectos depresores respiratorios de la codeína excepto que el beneficio supere los riesgos. Los factores de riesgo incluyen condiciones asociadas con hipoventilación, como estado posoperatorio, apnea del sueño obstructiva, obesidad, enfermedad pulmonar o cardíaca severa, infección del tracto respiratorio superior o de los pulmones, enfermedad neuromuscular, trauma múltiple, procedimientos quirúrgicos prolongados y el uso concomitante de otros medicamentos que causen depresión respiratoria
- Como en el caso de los adultos, cuando se indique codeína a adolescentes, el médico deberá elegir la menor dosis posible que sea efectiva durante el menor periodo de tiempo e informar a los pacientes y tutores acerca de los riesgos y signos de sobredosis por morfina

### **Empleo en ancianos**

Los pacientes ancianos (de 65 años de edad o más) pueden tener una sensibilidad aumentada a Dolofrix® o Dolofrix Forte®. En general, se deberá proceder con precaución cuando se seleccione la dosis de un paciente anciano, generalmente comenzando por las dosis más bajas del rango terapéutico, considerando la frecuencia elevada de disminución en las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otras terapias medicamentosas.

La depresión respiratoria es el peor riesgo para los pacientes ancianos en tratamiento con opiáceos, y ha sucedido como consecuencia de dosis iniciales elevadas administradas a pacientes intolerantes a los opiáceos o cuando se coadministraron opiáceos con otros agentes depresores respiratorios. Se deberá titular la dosis de Dolofrix® o Dolofrix Forte® lentamente en pacientes geriátricos y monitorear de cerca para evaluar signos de depresión del sistema nervioso central.

Estas drogas son conocidas por ser ampliamente excretadas por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a estas drogas puede ser mayor en pacientes con función renal disminuida. Porque los pacientes ancianos son más propensos a tener su función renal disminuida, se deberá proceder con precaución en la selección de la dosis, y puede ser útil el monitoreo de la función renal.

#### **Efectos en la capacidad de conducir y el uso de máquinas**

La administración de codeína puede disminuir la habilidad de conducir automóviles o manejar máquinas ya que produce sedación y cambios en la visión como visión borrosa o doble; los pacientes en tratamiento, deben por lo tanto ser adecuadamente instruidos.

Se debe aconsejar a los pacientes que no realicen dichas actividades a menos que sean tolerantes a los efectos de Dolofrix® o Dolofrix Forte® y sepan cómo reaccionan a la medicación y en caso de verse afectados, no conducir u operar maquinaria.

Los efectos del alcohol se ven incrementados por los analgésicos opiáceos.

Este medicamento puede inhibir las funciones cognitivas y afectar la habilidad del paciente de conducir. Cuando se prescriba este medicamento se deberá indicar al paciente:

- Es probable que este medicamento afecte su habilidad de conducir
- No deberá conducir hasta saber cómo le afecta este medicamento

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Los eventos adversos producidos por el paracetamol son raros.

Se sabe que el uso regular y prolongado de codeína lleva a adicción y tolerancia. Los síntomas de inquietud e irritabilidad pueden desarrollarse cuando se interrumpe el tratamiento.

La tolerancia y algunos de los efectos adversos más comunes – somnolencia, náuseas, vómitos y confusión – se desarrollan en general con el uso prolongado.

**Efectos hematológicos:**

Ha habido casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no pudieron ser relacionados causalmente con el uso de paracetamol. Se han reportado en asociación al uso de paracetamol leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

**Efectos sobre el sistema nervioso central:**

La codeína produce depresión respiratoria por acción directa sobre los centros respiratorios en el tallo cerebral. La depresión respiratoria implica una reducción en la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tallo cerebral a incrementos en la presión parcial de dióxido de carbono y estimulación eléctrica. En algunos pacientes se puede elevar la presión intracraneal.

La codeína también causa miosis, incluso en oscuridad total. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis por opiáceos pero no son patognomónicas (Ej. lesiones pontinas de origen isquémico o hemorrágico podrían causar hallazgos similares). En situaciones similares se podrá observar una marcada midriasis debido a la hipoxia en casos de sobredosis.

Mareos, somnolencia, dolor de cabeza (el uso prolongado de analgésicos para dolores de cabeza puede empeorarlos), convulsiones (especialmente en infantes y niños).

**Efectos sobre el tracto gastrointestinal y otra musculatura lisa:**

La codeína causa una reducción en la motilidad asociada a un incremento en el tono de la musculatura lisa en el antro gástrico y del duodeno. La digestión de los alimentos en el intestino delgado se ve retrasada y los movimientos peristálticos se ven disminuidos. El ritmo peristáltico colónico también disminuye, mientras que el tono puede incrementar en forma de espasmos, resultando en constipación. Otros efectos inducidos por opiáceos pueden incluir una reducción en las secreciones biliares y hepáticas, espasmo del esfínter de Oddi, y elevaciones transitorias de la amilasa sérica; náuseas, vómitos, sequedad de boca, espasmos estomacales, pancreatitis.

**Efectos sobre el sistema cardiovascular:**

La codeína produce vasodilatación periférica que puede resultar en hipotensión ortostática o síncope. Las manifestaciones de liberación de histamina y/o vasodilatación periférica pueden incluir prurito, enrojecimiento, ojos rojos, sudoración, y/o hipotensión ortostática. También produce palpitations, taquicardia y bradicardia.

***Efectos sobre el sistema endócrino:***

Los fármacos opiáceos inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), cortisol y hormona luteinizante en humanos. También se estimula la secreción de prolactina, hormona del crecimiento y la secreción pancreática de insulina y glucagón. Se ha observado hiperglucemia.

El uso crónico de opiáceos puede influenciar el eje hipotálamo-pituitario-gonadal, llevando a una deficiencia androgénica que puede manifestarse como libido baja, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea, o infertilidad. La relación causal de los opiáceos en el síndrome de hipogonadismo es desconocida porque en los estudios realizados hasta el día de hoy no se han controlado bien las variables médicas, físicas, de estilo de vida y factores de estrés psicológico que pudieran afectar los niveles hormonales.

***Efectos sobre el sistema inmune:***

Los opiáceos han mostrado tener una variedad de efectos sobre los componentes del sistema inmune. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. En general, los opiáceos resultaron modestamente inmunosupresores.

Se ha observado erupción maculopapular como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado al uso oral de fosfato de codeína; fiebre, esplenomegalia y linfadenopatía también.

Con el uso de paracetamol puede ocurrir hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria o angioedema. Un pequeño porcentaje de asmáticos sensibles a aspirina fueron también sensibles al paracetamol. En estos casos, el deterioro de la función inducida por paracetamol es más leve y de menor duración que con aspirina.

***Efectos en la piel y el tejido subcutáneo:***

Se han reportado casos muy raros de reacciones cutáneas serias con el uso de paracetamol. Con el uso de codeína se han reportado: reacciones alérgicas como urticaria, prurito, erupción cutánea, sudoración y edema facial.

***Efectos renales y urinarios:***

Se ha asociado nefropatía con el uso de altas dosis de paracetamol. Con el uso de codeína se han presentado casos de dificultad con la micción, retención urinaria, disuria, espasmo uretral. También puede ocurrir un efecto antidiurético con el uso de codeína.

***Efectos sobre el metabolismo y la nutrición:***

Se ha observado anorexia con el uso de codeína.



**Efectos psiquiátricos:**

Se han observado depresión mental, alucinaciones, pesadillas, inquietud, confusión, cambios de humor, euforia y disforia con el uso de codeína.

**Trastornos oculares:**

Con el uso de codeína se han visto casos de miosis, visión borrosa o doble, otros trastornos visuales.

**Trastornos del oído y laberinto:**

El uso de codeína puede ocasionar vértigo.

**Trastornos vasculares:**

La codeína puede causar hipotensión postural, enrojecimiento facial, y en altas dosis produce hipotensión.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:**

Dosis altas de codeína pueden producir depresión respiratoria y disnea.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

La codeína puede causar movimientos musculares incontrolable, y con el uso de dosis altas rigidez muscular.

**Trastornos del sistema reproductor y las mamas:**

La codeína puede causar disfunción sexual, disfunción eréctil, disminución de la libido, disminución en la potencia sexual.

**Trastornos generales y del sitio de aplicación:**

El uso de codeína puede causar malestar general, cansancio, hipotermia.

**Relación concentración-eficacia:**

La concentración analgésica mínima efectiva variará de manera significativa entre pacientes, especialmente entre pacientes que ya hubieran estado expuestos a tratamientos con agonistas opiáceos. La concentración analgésica mínima efectiva de codeína para cualquier paciente podrá incrementar en el tiempo por aumento del dolor, el desarrollo de otro síndrome doloroso y/o el desarrollo de tolerancia analgésica.

**Relación concentración-eventos adversos:**

Existe una relación entre el incremento en la concentración plasmática de codeína y el incremento de la frecuencia de las reacciones adversas dosis dependientes como náuseas, vómitos, efectos centrales, depresión respiratoria. En pacientes con tolerancia a opiáceos, la situación puede verse alterada por el desarrollo de tolerancia a reacciones adversas relacionadas con opiáceos.

**Experiencia poscomercialización**

Se han identificado reacciones adversas posteriores a la aprobación de Dolofrix® y Dolofrix Forte®. Al ser reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible asignar una frecuencia o relación causal a la exposición a la droga.

Las reacciones adversas serias relacionadas con el uso de codeína son depresión respiratoria y, en menor grado, depresión circulatoria, paro respiratorio, shock y paro cardíaco.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de codeína fueron mareo, sedación, falta de aliento, náuseas, vómitos, sudoración y constipación.

Otras reacciones adversas incluyen reacciones alérgicas, euforia, dolor abdominal, prurito, erupción, agranulocitosis, reacciones cutáneas severas (muy raras), daño renal con el uso prolongado, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia y leucopenia en algunos casos aislados. Algunas de estas reacciones adversas se alivian con el paciente acostado.

Otras reacciones adversas menos frecuentes esperadas de analgésicos opiáceos, incluidos Dolofrix® o Dolofrix Forte® son:

- Sistema cardiovascular: debilidad, enrojecimiento de la cara, hipotensión, palpitaciones, síncope
- Sistema digestivo: calambres abdominales, anorexia, diarrea, sequedad de boca, dolor gastrointestinal, pancreatitis
- Sistema nervioso: ansiedad, aletargamiento, fatiga, cefalea, insomnio, nerviosismo, temblores, somnolencia, vértigo, trastornos visuales, debilidad
- Piel y apéndices: erupción, sudoración, urticaria
- Síndrome serotoninérgico: Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente fatal, con el uso concomitante de opiáceos y drogas serotoninérgicas

- Insuficiencia suprarrenal: Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más frecuentemente en pacientes expuestos hace más de un mes.
- Anafilaxis: Se han reportado casos de anafilaxis con los ingredientes presentes en Dolofrix® y Dolofrix Forte®
- Deficiencia androgénica: Se han reportado casos de deficiencia androgénica con el uso crónico de opiáceos

## **SOBREDOSIS**

### **Paracetamol:**

Los adultos que hubieran tomado 10g o más de paracetamol tienen la posibilidad de tener daño hepático. La ingestión de 5g o más de paracetamol puede causar daño hepático en pacientes con factores de riesgo:

- Tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, primidona, rifampicina, Hierba de San Juan u otras drogas que inducen las enzimas hepáticas.
- Consumidores regulares de etanol en cantidades que exceden las recomendadas.
- Pacientes depletados de glutatión Ej. trastornos alimenticios, fibrosis quística, infección con VIH, inanición, caquexia.

**Signos y síntomas:** Los síntomas de la sobredosis por paracetamol en las primeras 24 horas son sudoración, palidez, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y sensación de malestar general. El daño hepático puede volverse evidente en las primeras 12 a 48 horas luego de la ingestión.

Pueden ocurrir anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En caso de intoxicación severa, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, hipotensión, edema cerebral, coma y muerte. El tiempo de protrombina puede verse incrementado con la función hepática disminuida.

Se puede desarrollar insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, siendo un fuerte indicio de esto el dolor lumbar, hematuria y proteinuria. Se han reportado arritmias cardíacas y pancreatitis. En adultos que hubieran consumido 10g o más de paracetamol puede desarrollarse daño hepático.

Se considera que las cantidades excesivas del metabolito tóxico (en general detoxificadas por glutatión cuando las dosis normales de paracetamol son ingeridas) se unen en forma irreversible al tejido hepático.

La evidencia clínica y de laboratorio puede tardar hasta ~~48~~ a 72 horas en presentarse, luego de la ingestión.

**Tratamiento:** Se deberá descontaminar el estómago con carbón activado previo a la administración de N-acetilcisteína (NAC) para disminuir la absorción sistémica de paracetamol si se sabe o sospecha que la ingestión ha ocurrido dentro de las pocas horas de la presentación del cuadro.

Las concentraciones séricas se deberán tomar inmediatamente si el paciente presenta 4 horas o más desde la ingestión para evaluar el riesgo potencial de hepatotoxicidad; los niveles de paracetamol obtenidos dentro de las 4 horas posteriores a la ingesta pueden inducir a error.

Para obtener el mejor resultado posible, se deberá administrar NAC tan pronto como sea posible cuando se sospeche daño hepático inminente o evolución. Se puede administrar NAC de manera intravenosa cuando la vía oral se vea comprometida.

El tratamiento con NAC podrá ser utilizado por hasta 24 horas posteriores a la ingesta de paracetamol, sin embargo, el máximo efecto protector se alcanza hasta 8 horas posteriores a la ingestión. La efectividad del antídoto declina abruptamente luego de este tiempo.

La intoxicación severa requerirá terapia de soporte severa. Se deberán tomar medidas para evitar la absorción continua de la droga ya que la injuria hepática es dosis dependiente y ocurre temprano en la intoxicación.

**Codeína:**

**Signos y síntomas:** Una seria sobredosis de codeína se manifiesta por depresión respiratoria, somnolencia con progresión a estupor o coma, flacidez de los músculos esqueléticos, piel fría y húmeda, miosis y a veces, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o total de las vías aéreas, ronquidos atípicos y muerte. Cuando la sobredosis es severa, se produce midriasis marcada por la hipoxia en la situación de sobredosis.

Puede presentarse depresión respiratoria pero no suele ser severa excepto que se hubieran coingerido otros agentes sedantes, incluyendo alcohol, o la sobredosis sea muy grande. La tríada de coma, pupilas puntiformes y depresión respiratoria es considerada indicativa de sobredosis por opiáceos con dilatación de las pupilas cuando se desarrolla la hipoxia. Son comunes las náuseas y vómitos.

Otros síntomas de sobredosis por opiáceos incluyen hipotermia, confusión, convulsiones, mareos severos, somnolencia severa, hipotensión y taquicardia (posible pero poco probable), nerviosismo o inquietud, excitación, alucinaciones, bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, respiración lenta o entrecortada, debilidad extrema, convulsiones, especialmente en infantes y niños. Se han reportado con el uso de opiáceos casos de rabdomiólisis, con progresión a insuficiencia renal. Los efectos de la sobredosis se verán potenciados por la ingestión simultánea de alcohol y drogas psicotrópicas.

En caso de sobredosis severa con codeína pueden ocurrir apnea, colapso circulatorio, infarto cardíaco y muerte.

*Tratamiento:* En caso de una sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de una vía aérea despejada y segura y, de ser necesario, el uso de asistencia respiratoria mecánica.

Se deberán emplear otras medidas de soporte (incluyendo oxígeno, fluidos intravenosos y vasopresores) para el manejo del shock circulatorio y edema pulmonar, según sea necesario. El paro cardíaco o las arritmias severas requerirán medidas de soporte vital avanzadas.

Considere el uso de carbón activado dentro de la primera hora de ingestión de más de 350 mg o en niños más de 5 mg/kg.

Los antagonistas a opiáceos como naloxona y nalmefeno, son antidotos específicos para la depresión respiratoria resultante de la sobredosis por opiáceos. Por depresión respiratoria o circulatoria secundaria a la sobredosis se deberá administrar un antagonista a opiáceos.

Los antagonistas a opiáceos no deberán ser administrados en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínica relevantes secundarias a la sobredosis por codeína.

Los pacientes deberán ser observados cuidadosamente por hasta cuatro horas posteriores a la ingesta.

Como se espera que la duración de la reversión del efecto sea menor a la de la duración de la acción de Dolofrix® o Dolofrix Forte®, se deberá monitorear de cerca al paciente hasta que se restablezca la respiración espontánea de manera segura.

Si la respuesta a un antagonista a opiáceos es subóptima o breve, se deberá administrar más del antagonista según la recomendación psicológica de la droga.

Si un paciente es físicamente dependiente a opiáceos, la administración de la dosis normalmente recomendada del antagonista puede desencadenar síndrome de abstinencia agudo. La severidad de los síntomas del síndrome de abstinencia dependerá del grado de dependencia física y la dosis de antagonista administrada.

Si se decide tratar la depresión respiratoria severa en un paciente físicamente dependiente, se deberá comenzar la administración del antagonista con cuidado y titular la dosis con dosis menores a las usuales para el antagonista.

### **PRESENTACIÓN**

Dolofrix®: Estuches conteniendo: 2, 4, 8, 10, 14, 16, 20, 30, 32, 40, 60, 100 y 1000 comprimidos, los últimos dos de uso hospitalario exclusivo únicamente.

Dolofrix Forte®: Estuches conteniendo: 2, 4, 8, 10, 14, 16, 20, 30, 32, 40, 60, 100 y 1000 comprimidos, los últimos dos de uso hospitalario exclusivo únicamente.

### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los centro de Toxicología:*

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social  
Certificado N° 41.954**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

43

  
LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018-5063073-APN-DERM#ANMAT  
Aprobada

**Dolofrix®:**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Dolofrix Forte®:**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

Fecha de última revisión: .....

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

44

  
LABORATORIOS RICHMOND  
IF-2018490530525-1 APN-DERM#ANMAT  
Acondicionado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50630573-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 9 de Octubre de 2018

**Referencia:** 935-18-8 PROSPECTO PARACETAMOL-CODEÍNA CERT41954

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.09 17:42:09 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera  
Asesor Técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.09 17:42:10 -03'00'





Laboratorios  
**RICHMOND**



**DOLOFRIX®**  
**DOLOFRIX FORTE®**

### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DOLOFRIX® y DOLOFRIX FORTE®**  
**PARACETAMOL 500 mg/FOSFATO DE CODEÍNA 30 mg**  
**PARACETAMOL 300 mg/FOSFATO DE CODEÍNA 60 mg**  
**COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

#### **FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido de Dolofrix® contiene:

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Paracetamol</b>                       | <b>500,00 mg</b> |
| <b>Fosfato de Codeína</b>                | <b>30,00 mg</b>  |
| Almidón de maíz                          | 16,45 mg         |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 30,55 mg         |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 28,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 21,00 mg         |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 28,00 mg         |
| Laca amarillo ocaso                      | 1,00 mg          |
| Estearato de magnesio                    | 10,50 mg         |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 702,5 mg  |

Cada comprimido de Dolofrix Forte® contiene:

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Paracetamol</b>                       | <b>300,00 mg</b> |
| <b>Fosfato de Codeína</b>                | <b>60,00 mg</b>  |
| Almidón de maíz                          | 70,00 mg         |
| Celulosa microcristalina (Avicel) PH 102 | 31,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 24,00 mg         |
| Polivinilpirrolidona CL                  | 13,60 mg         |
| Croscarmelosa sódica (Acdisol)           | 27,00 mg         |
| Laca rojo punzó                          | 0,0975 mg        |
| Estearato de magnesio                    | 10,20 mg         |
| Lactosa monohidrato                      | c.s.p. 684,0 mg  |

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Evira Zini  
Acreditada

IF-2018-50629988-APN-DERM#ANMAT

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

### **1. ¿QUÉ SON DOLOFRIX® Y DOLOFRIX FORTE® PARA QUÉ SE UTILIZAN?**

Los comprimidos de Dolofrix® y Dolofrix Forte® son:

- Un medicamento de venta bajo receta para el tratamiento del dolor fuerte que contiene un opiáceo (narcótico) usado para el manejo del dolor leve a moderado, cuando otros tratamientos para el dolor en los que los medicamentos que no contienen opiáceos no hacen un buen efecto o no los tolera.
- Un medicamento con opiáceo que puede ponerlo en riesgo de sobredosis y muerte. Incluso si toma la dosis aconsejada por su médico, puede encontrarse bajo riesgo de adicción, y mal uso que puede conducir a la muerte.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elena Zin  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DOLOFRIX®**  
**DOLOFRIX FORTE®**

## 2. INFORMACIÓN IMPORTANTE DE DOLOFRIX® Y DOLOFRIX FORTE®

- Consiga ayuda médica inmediatamente si consume mucho Dolofrix® o Dolofrix Forte® (sobredosis). Al comienzo de su tratamiento con Dolofrix® o Dolofrix Forte®, cuando se le cambie la dosis, o si ha tomado demasiado (sobredosis), Ud. puede sufrir problemas respiratorios serios o potencialmente mortales, o mortales.
- El uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® junto con otros medicamentos que contengan opiáceos, benzodiacepinas, alcohol, o cualquier otro depresor del sistema nervioso central (incluyendo sustancias de abuso) puede causar somnolencia severa, pérdida de atención, problemas respiratorios, coma y muerte.
- Nunca dé su medicación a otras personas. Podría provocarles la muerte. Almacene Dolofrix® o Dolofrix Forte® en un lugar alejado de los niños y en un lugar seguro para evitar robos o abusos. La venta de esta medicación está penada por ley.
- Dolofrix® o Dolofrix Forte® no deberán ser consumidos por un tiempo mayor al indicado por el médico.
- El consumo regular de codeína por un largo plazo puede generar adicción, que puede hacer que se sienta inquieto e irritable cuando su tratamiento termine.
- Tomar analgésicos para el dolor de cabeza demasiado seguido puede empeorarlos.

## 3. INFORMACIÓN IMPORTANTE EN EL USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

- No administre Dolofrix® o Dolofrix Forte® a niños menores de 12 años.
- No administre Dolofrix® o Dolofrix Forte® a niños menores de 18 años a quienes los hubieran acabado de operar para remover sus amígdalas y/o adenoides.
- Evite el uso de Dolofrix® o Dolofrix Forte® en niños entre 12 y 18 años con factores de riesgo para problemas respiratorios como apneas del sueño obstructivas, obesidad y problemas pulmonares subyacentes.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mynam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zola  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DOLOFRIX®**  
**DOLOFRIX FORTE®**

**4. NO TOME DOLOFRIX® O DOLOFRIX FORTE® SI UD.:**

- Tiene asma severo, dificultad al respirar, u otros problemas pulmonares
- Tiene un bloqueo intestinal (íleo) o adelgazamiento de las paredes intestinales
- Tiene historia de reacción alérgica a codeína o paracetamol
- Es menor de 12 años de edad
- Es menor de 18 años de edad y se le ha realizado recientemente una amigdalectomía o adenoidectomía
- Se encuentra bajo tratamiento o ha completado su tratamiento hasta 14 días previos con un inhibidor de la monoaminooxidasa
- Bebe excesivas cantidades de alcohol
- Tiene problemas hepáticos graves (insuficiencia hepática severa)
- Ha sufrido un traumatismo de cráneo o tiene presión intracraneal elevada
- Se encuentra en un coma
- Tiene diarrea aguda como colitis ulcerosa o colitis asociada al uso de antibióticos o diarrea causada por intoxicación
- Está amamantando
- Es un metabolizador ultrarrápido del CYP2D6

**5. ¿QUÉ NECESITA INFORMAR A SU MÉDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR DOLOFRIX® O DOLOFRIX FORTE®?**

- Daño a la cabeza (traumatismo craneal), convulsiones
- Problemas de hígado, riñón, tiroides
- Problemas al orinar
- Problemas de páncreas o vesícula
- Consumo de sustancias de abuso o fármacos prescritos, alcoholismo, problemas de salud mental
- Su médico le ha informado que es un "metabolizador rápido" de algunos medicamentos

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Uc. Elvira Zini  
Apostrada



Laboratorios  
RICHMOND



DOLOFRIX®  
DOLOFRIX FORTE®

Informe a su médico si Ud. está:

- Embarazada o planea estarlo. El uso prolongado de Dolofrix® o Dolofrix Forte® durante el embarazo puede causar síndrome de abstinencia en su bebé que pueden ser potencialmente mortales si no son reconocidos y tratados.
- Dando el pecho. No se recomienda ya que puede dañar a su bebé.
- Tomando medicamentos de venta bajo receta o venta libre, vitaminas o suplementos herbales. El uso con Dolofrix® o Dolofrix Forte® y ciertos medicamentos puede causar efectos adversos serios que podrían causar la muerte.

#### 6. ¿CÓMO TOMAR DOLOFRIX® O DOLOFRIX FORTE®?

- No cambie su dosis. Tome Dolofrix® o Dolofrix Forte® exactamente como lo indicó su médico. Use la menor dosis posible por el menor tiempo posible.
- Tome la dosis prescrita cada 4 horas según sea necesario. No tome más de la dosis que se le ha prescrito.
- Informe a su médico si la dosis que está tomando no ayuda a controlar su dolor.
- Si ha estado tomando Dolofrix® o Dolofrix Forte® de manera regular, no cese la toma sin antes hablar con su médico.
- Cuando deje de tomar Dolofrix® o Dolofrix Forte®, deshágase de los comprimidos sobrantes según normativa local.

#### 7. ¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOMO DOLOFRIX® O DOLOFRIX FORTE®?

- No conduzca ni opere maquinaria pesada hasta en tanto no sepa cuanto le afecta tomar Dolofrix® o Dolofrix Forte®
- No consuma alcohol o use medicamentos de venta libre que contengan alcohol. El uso de productos que contengan alcohol mientras toma Dolofrix® o Dolofrix Forte® puede causarle una sobredosis y la muerte

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Edna Zúñiga  
Apoderada



**Laboratorios  
RICHMOND**



**DOLOFRIX®  
DOLOFRIX FORTE®**

**8. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EVENTOS ADVERSOS DE DOLOFRIX® Y DOLOFRIX FORTE®?**

- Constipación
- Náuseas
- Somnolencia
- Vómitos
- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Dolor abdominal

Informe a su médico si alguno de estos síntomas aparece y es severo.

Consiga ayuda médica inmediata si tiene:

- Dificultad al respirar
- Falta de aire
- Latidos cardíacos acelerados
- Dolor de pecho
- Inflamación del rostro, lengua o garganta
- Somnolencia extrema
- Aturdimiento cuando cambia de posición (sentado, recostado, de pie)
- Debilidad
- Agitación
- Temperatura corporal elevada
- Dificultad para caminar
- Rigidez muscular
- Cambios mentales como confusión

Esto no es un listado completo de los efectos adversos de Dolofrix® y Dolofrix Forte®. Consulte a su médico por cualquier efecto adverso que pudiera tener.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zari  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DOLOFRIX®**  
**DOLOFRIX FORTE®**

## 9. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

## 10. PRESENTACIÓN

Dolofrix®: Estuches conteniendo: 2, 4, 8, 10, 14, 16, 20, 30, 32, 40, 60, 100 y 1000 comprimidos, los últimos dos de uso hospitalario exclusivo únicamente.

Dolofrix Forte®: Estuches conteniendo: 2, 4, 8, 10, 14, 16, 20, 30, 32, 40, 60, 100 y 1000 comprimidos, los últimos dos de uso hospitalario exclusivo únicamente.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los centro de Toxicología:*

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomienda a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y  
ACCIÓN SOCIAL**

**CERTIFICADO N° 41.954**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que  
está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT  
responde 0800-333-1234"*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elena Zini  
Apoderada

7

IF-2018-50629988-APN-DERM#ANMAT



**DOLOFRIX®**  
**DOLOFRIX FORTE®**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Dolofrix®:**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Dolofrix Forte®:**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Tauro S.A.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."**

**\*Fecha de revisión última.....\***

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Enira Zini  
Apoderada





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50629988-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Martes 9 de Octubre de 2018**

**Referencia:** 935-18-8 PACIENTE PARACETAMOL-CODEÍNA CERT41954

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.09 17:40:29 -0300'

Reinaldo Marcos Mosquera  
Asesor Técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.09 17:40:30 -0300'