



DISPOSICIÓN N° 8193

BUENOS AIRES, 17 DE JULIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000115-17-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



DISPOSICIÓN N° 8193

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



DISPOSICIÓN N° 8193

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LENIVEL-C y nombre/s genérico/s PARACETAMOL - CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por PFIZER SRL .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 29/04/2017 12:31:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 29/04/2017 12:31:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 29/04/2017 12:31:00 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o



DISPOSICIÓN N° 8193

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000115-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

LENIVEL-C
PARACETAMOL 500 mg
CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
(Estupefaciente Lista III)

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Paracetamol 500 mg, Codeína fosfato hemihidrato 30 mg, Povidona 20,833 mg, Celulosa microcristalina 64,292 mg, Almidón pregelatinizado 20 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Estearato de magnesio 4,875 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide. Código ATC: N02AA59

INDICACIONES

LENIVEL-C está indicado en pacientes mayores de 12 años de edad para el tratamiento del dolor moderado agudo que no puedan ser tratados con otros analgésicos como por ejemplo, paracetamol o ibuprofeno.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El paracetamol es una sustancia con efectos analgésicos y antipiréticos, aunque débilmente antiinflamatorio. El mecanismo de acción no resulta claro.

Se ha comprobado que el paracetamol induce una inhibición significativamente más fuerte de la síntesis de prostaglandinas a nivel central que a nivel periférico. Además, se inhibe el efecto de los pirógenos endógenos sobre la regulación del centro de temperatura hipotalámica, lo que probablemente está correlacionado con el efecto antipirético.

La codeína es un analgésico débil que actúa de manera central. La codeína ejerce su efecto mediante receptores de opioides μ , a pesar de que posee una baja afinidad hacia estos receptores, y su efecto analgésico se debe a su conversión en morfina. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol, ha demostrado ser efectiva contra el dolor nociceptivo agudo.

En el alcance de los estudios clínicos se ha comparado la combinación de paracetamol y codeína con varios analgésicos y con placebo. La combinación fija fue superior al placebo, con importancia estadística en todos los casos. Algunos estudios indican que, bajo condiciones previas de riesgos aceptables, la eficacia analgésica de la combinación es superior a la eficacia analgésica de las sustancias individuales incluso cuando se aumenta la posología del principio activo individual.

Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol

Absorción: El paracetamol se absorbe rápida (las concentraciones séricas máximas se alcanzan después de 0,5 a 1,5 horas) y completamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 30 y 60 minutos después de la ingesta.

La metabolización ocurre principalmente en el hígado mediante la conjugación directa con ácido glucurónico o ácido sulfúrico. Una pequeña parte de la metabolización ocurre por vía del sistema del citocromo P450 (principalmente CYP2E1) con la formación del metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina, el que normalmente se une y se elimina, pero cuya concentración aumenta considerablemente en los casos de intoxicación severa.

Eliminación: La eliminación ocurre por vía renal. El 90% de la cantidad absorbida se elimina dentro de 24 horas por vía renal, principalmente en forma de conjugados glucurónidos (60% a 80%) y sulfatos (20% a 30%). Menos del 5% se elimina sin cambio alguno. La vida media de

eliminación es de aproximadamente 2 horas. La vida media se prolonga en casos de trastornos funcionales renales o hepáticos, después de casos de sobredosis y en neonatos. El pico del efecto y la duración promedio del efecto (4 a 6 horas) se correlacionan en líneas generales con las concentraciones plasmáticas.

Insuficiencia renal: En casos de insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 mL/min), se retarda la eliminación de paracetamol y sus metabolitos.

Codeína

Absorción: La codeína se absorbe rápidamente después de la administración oral y la concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente en 1 hora.

La codeína se metaboliza en el hígado (con grandes variaciones entre individuos).

Los metabolitos principales son la morfina, la norcodeína y los conjugados de morfina y de codeína; las concentraciones de conjugados son significativamente más altas que las de las sustancias originales.

Eliminación: La vida media de eliminación de 3 a 5 horas se extiende a entre 9 y 18 horas en casos de insuficiencia renal y también se prolonga en la vejez. La eliminación ocurre predominantemente por vía renal, y cerca del 10% de la codeína se elimina sin cambio alguno.

La codeína atraviesa la barrera placentaria y entra en el sistema circulatorio fetal. En la leche materna, se alcanzan concentraciones de importancia farmacológica después de la administración de dosis altas de codeína.

El paracetamol y la codeína se absorben en tasas comparables y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de intervalos de tiempo comparables. Sus efectos duran aproximadamente lo mismo, sus pasos de biotransformación no se obstruyen entre sí ni tampoco impiden mutuamente su eliminación renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Debido a su principio activo, codeína, este medicamento debe administrarse a la dosis efectiva más baja durante el período más corto.

Posología con información sobre dosis única y dosis diaria: Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: 1 a 2 comprimidos por cada dosis. Estas dosis se pueden tomar hasta 4 veces al día, en intervalos no menores a 6 horas.

La posología de paracetamol se determina en función del peso corporal y la edad (normalmente 10 mg/kg a 18 mg/kg según peso corporal para una dosis única).

En cuanto al componente paracetamol de la combinación fija, no deben excederse los 60 mg/kg como una dosis diaria total.

En cuanto al componente codeína de la combinación fija, la dosis diaria máxima resultante es de 150 mg a 240 mg de codeína fosfato hemihidrato (equivalente a 5 a 8 comprimidos). La dosis diaria máxima de codeína no debe exceder los 240 mg. La dosis se basa en el peso corporal (0,5 mg/kg a 1 mg/kg).

Peso corporal/ Edad	Dosis única en cuanto a cantidad de comprimidos	Dosis diaria máxima en cuanto a cantidad de comprimidos
Desde 43 kg Adolescentes (desde los 12 años de edad) y adultos	1 a 2 comprimidos (equivalentes a 500 mg a 1000 mg de paracetamol y a 30 mg a 60 mg de codeína fosfato hemihidrato)	5 a 8 comprimidos (equivalentes a 2500 mg a 4000 mg de paracetamol y a 150 mg a 240 mg de codeína fosfato hemihidrato)

La duración del tratamiento no debe superar los 3 días. Si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, los pacientes deben buscar asistencia médica.

Niños menores de 12 años:

LENIVEL-C no debe administrarse en niños menores de 12 años de edad debido al riesgo de toxicidad por opioides que puede provocar el metabolismo variable e impredecible de codeína en morfina (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES:

No debe administrarse LENIVEL-C en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes detallados en la fórmula
- Insuficiencia respiratoria
- Neumonía
- Ataque asmático agudo
- Parto inminente
- Parto prematuro inminente
- Niños menores de 12 años de edad
- En todos los pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) que deba someterse a amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido al riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas serias y potencialmente fatales (ver ADVERTENCIAS)
- En mujeres durante la lactancia (ver PRECAUCIONES, Embarazo y Lactancia)
- En pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6

ADVERTENCIAS

Para evitar el riesgo de sobredosis, se debe tener certeza de que los medicamentos administrados de manera concomitante no contengan paracetamol ni codeína.

LENIVEL-C solamente se debe administrar después de una evaluación rigurosa de la relación riesgo beneficio en los siguientes casos:

- Adicción a opioides
- Alteraciones del estado de conciencia
- Afecciones relacionadas con un aumento de la presión intracraneal
- Administración concomitante de inhibidores de la monoaminaoxidasa (MAO) (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se requiere la reducción de la dosis o la prolongación de los intervalos posológicos en los siguientes casos:

- Trastornos de la función hepática
- Alcoholismo crónico
- Síndrome de Gilbert (enfermedad de Meulengracht)
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 mL/min) y pacientes dializados

Metabolismo mediante CYP2D6:

La enzima hepática CYP2D6 metaboliza la codeína en morfina, su metabolito activo. Si un paciente presenta una deficiencia de esta enzima o carece totalmente de ella, no se obtendrá un efecto analgésico adecuado. Se estima que hasta un 7% de la población caucásica presenta esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido o extensivo, existe un alto riesgo de que desarrolle efectos secundarios de toxicidad por opioides incluso en dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina de manera rápida, lo que produce niveles séricos de morfina mayores de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos severos, pueden presentarse síntomas de depresión respiratoria y circulatoria, las que pueden amenazar la vida, pero rara vez son fatales.

Por lo tanto, la reacción del paciente individual al medicamento se debe revisar al inicio del tratamiento, a fin de poder identificar rápidamente las posibles sobredosis relacionadas. Esto aplica particularmente en los pacientes adultos de edad avanzada, los pacientes con deterioro de la función renal y con trastornos de la función respiratoria.

Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en las diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	% de Prevalencia
Africana/Etiope	29%

Afroamericana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucásica	3,6% a 6,5%
Griega	6,0%
Húngara	1,9%
Nórdica o de Europa del Norte	1% a 2%

PRECAUCIONES

Administración post-operatoria en niños

Se ha informado en la bibliografía publicada que la codeína administrada de manera postoperatoria en niños después de someterse a una amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de apnea obstructiva del sueño provocó eventos adversos poco frecuentes, pero potencialmente fatales, incluida la muerte (ver CONTRAINDICACIONES). Todos los niños habían recibido dosis de codeína dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo, hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultrarrápidos o extensivos, en cuanto a su capacidad de metabolizar la codeína en morfina.

Niños con compromiso de la función respiratoria

No se debe administrar codeína en niños cuya función respiratoria pueda estar comprometida, incluidos los niños con trastornos neuromusculares, afecciones respiratorias o cardíacas severas, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias superiores, traumas múltiples o procedimientos quirúrgicos extensivos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de la toxicidad por morfina.

Muy rara vez se observan reacciones de hipersensibilidad aguda severa (p. ej. shock anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si se observan los primeros signos una reacción de hipersensibilidad después de la ingesta de LENIVEL-C. En dicho caso, profesionales capacitados deben iniciar las medidas médicas necesarias y apropiadas para los síntomas.

Si se excede la dosis recomendada se puede producir daño hepático severo.

Si se administra paracetamol durante períodos prolongados en dosis altas contrarias a lo indicado, se pueden producir dolores de cabeza que no se deben tratar con dosis aumentadas del medicamento. En tales casos, no se debe seguir tomando el analgésico sin antes consultar con un médico.

Como regla general, la administración prolongada de analgésicos, particularmente en combinación con analgésicos de tipo antiinflamatorio/antipirético, puede provocar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).

Si se interrumpe el tratamiento con analgésicos de manera abrupta, después de administrarse por períodos prolongados en dosis altas y contrario a lo indicado, pueden provocar dolores de cabeza, cansancio, dolores musculares, nerviosismo y síntomas vegetativos. Estos síntomas de abstinencia disminuyen a los pocos días. Hasta entonces, la administración de analgésicos no se debe reanudar, y la administración se debe retomar solamente después de recibir una indicación médica.

En casos de hipotensión acompañada de hipovolemia, este medicamento no se debe administrar en dosis altas.

La codeína como componente de la combinación fija, presenta un potencial de adicción primario. Si se administra durante períodos más prolongados en dosis altas, se desarrolla tolerancia, así como adicción física y psicológica. Se observa tolerancia cruzada con otros opioides. En casos de adicción a opioides preexistente (incluso en remisión) se debe tener en cuenta que se pueden producir recaídas rápidas. La codeína es considerada una sustancia sustituta por los adictos a la heroína. Las personas adictas al alcohol y a los sedantes también tienden a desarrollar abuso de codeína.

Se debe tratar con precaución a los pacientes que se hayan sometido a una colecistectomía, debido a que la contracción del esfínter de Oddi puede producir síntomas parecidos al infarto de miocardio y pueden intensificar los síntomas de una pancreatitis existente.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso simultáneo con otros medicamentos depresores del SNC, tales como sedantes, hipnóticos y psicofármacos (fenotiazinas, como por ej. clorpromazina, tioridazina,

perfenazina), antihistamínicos (como por ej. prometazina, meclozina), antihipertensivos, como también otros analgésicos y alcohol, puede aumentar el efecto sedante y depresor respiratorio.

La administración concomitante de fármacos puede producir inducción enzimática en el hígado, como por ej. ciertos somníferos y antiépilépticos (tales como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y rifampicina que pueden producir daños hepáticos con dosis generalmente inofensivas de paracetamol. Lo mismo ocurre en el caso de sustancias potencialmente hepatotóxicas como en el caso de abuso de alcohol.

Al utilizar simultáneamente otros medicamentos que pueden producir retardo del vaciado gástrico, el paracetamol puede tardar más en hacer efecto.

Al usar concomitantemente otros medicamentos que puedan producir aceleración del vaciado gástrico, tal como metoclopramida, se puede acelerar el efecto del paracetamol.

El uso concomitante de medicamentos que contienen paracetamol y zidovudina aumenta la posibilidad de desarrollar neutropenia.

La administración de probenecid inhibe la unión del paracetamol al ácido glucurónico y esto lleva a reducir el aclaramiento de paracetamol en aproximadamente un factor de 2. Al tomar al mismo tiempo probenecid, se debe reducir la dosis de paracetamol.

La colestiramina reduce el efecto del paracetamol.

Durante el tratamiento con este medicamento debe evitarse el alcohol porque disminuye significativamente la capacidad psicomotriz (efecto aditivo de cada uno de los componentes).

Con los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina) como opipramol, puede producirse un trastorno respiratorio relacionado con la codeína.

La administración concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa, tales como tranilcipromina, puede producir un aumento del efecto no esperado sobre el SNC, además de otros efectos secundarios. Por lo tanto, este medicamento puede utilizarse recién 2 semanas después de finalizado el tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa.

Aumenta el efecto de los analgésicos. Cuando se administra conjuntamente con analgésicos opioides agonistas/antagonistas, como por ej. buprenorfina o pentazocina, es posible que disminuya el efecto del medicamento. La cimetidina y otros fármacos que influyen en el metabolismo hepático pueden reforzar el efecto analgésico de los comprimidos de codeína y paracetamol.

En el tratamiento con morfina se observó que se inhibe el metabolismo de la morfina y hay un aumento consecutivo de las concentraciones plasmáticas. En el caso de la codeína no se descarta tal interacción.

Efecto sobre los valores de laboratorio: La administración de paracetamol puede influir en la determinación de la acidez urinaria mediante el ácido túngstico fosfórico y de la glucosa en sangre mediante la glucosa oxidasa peroxidasa.

Datos preclínicos de seguridad

Paracetamol

En ensayos con animales para determinar la toxicidad aguda, subcrónica y crónica del paracetamol en ratas y ratones, se observaron lesiones gastrointestinales, cambios en el sistema hematopoyético, cambios degenerativos del parénquima hepático y renal, también necrosis. El motivo de estos cambios se debe buscar por un lado, en el mecanismo de acción, por el otro, en el metabolismo del paracetamol. También en los seres humanos se han encontrado esos metabolitos que presumiblemente sean la causa de los efectos tóxicos y los consiguientes cambios en los órganos. Durante la administración prolongada, es decir 1 año, de dosis terapéuticas máximas también se observaron casos muy poco frecuentes de hepatitis crónica agresiva reversible.

Con dosis subtóxicas pueden aparecer, después de 3 semanas de administración, síntomas de intoxicación. Por ello, no se debe administrar paracetamol durante mucho tiempo ni en dosis mayores.

Amplias investigaciones no revelaron ninguna evidencia de riesgo genotóxico relevante del paracetamol en el tratamiento terapéutico, es decir, en el campo de las dosis no tóxicas.

En estudios a largo plazo con ratas y ratones, en dosis no hepatotóxicas de paracetamol, no surgieron indicios de efectos tumorigenos relevantes.

El paracetamol atraviesa la placenta. A partir de ensayos en animales y la experiencia anterior en seres humanos, no se encontraron indicios de daño fetal.

Codeína

Estudios in vitro e in vivo con codeína no mostraron ningún indicio de potencial mutagénico. Estudios prolongados con ratas y ratones no mostraron ningún indicio de potencial tumorigénico de la codeína.

Algunos resultados de estudios en animales indican un potencial teratógeno.

Embarazo

En el ser humano se comprobó que existe una relación entre la malformación de las vías respiratorias y la administración de codeína en los 3 primeros meses de embarazo. También hay referencias de otras malformaciones a partir de estudios epidemiológicos realizados con analgésicos narcóticos, incluyendo codeína.

Por lo tanto, durante el embarazo, en especial durante los 3 primeros meses, sólo se debe tomar comprimidos de paracetamol y codeína por estricta prescripción médica y después de evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Cuando se aproxime el nacimiento o haya peligro de prematuridad está contraindicado utilizar comprimidos de paracetamol y codeína, ya que la codeína atraviesa la barrera placentaria y puede causar trastornos respiratorios en el recién nacido.

La administración prolongada de comprimidos de paracetamol y codeína puede desarrollar en el feto dependencia de la codeína. Hay informes sobre síndrome de abstinencia en recién nacidos por el uso repetido de codeína en el último trimestre del embarazo.

Lactancia

El paracetamol pasa a la leche materna.

Durante el período de lactancia no se debe utilizar codeína. Con dosis terapéuticas normales puede haber en la leche materna concentraciones muy bajas de codeína y de su metabolito activo, y es poco probable que el lactante se vea afectado negativamente. Sin embargo, en mujeres que pertenecen al fenotipo metabolizador ultrarrápido de CYP2D6, puede haber en la leche materna concentraciones mayores del metabolito activo morfina, y en casos muy raros, esto puede provocar en el lactante una intoxicación por opioides y hasta llevarlo a la muerte.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias

La codeína presente en el medicamento, incluso utilizado correctamente, puede alterar la capacidad de reacción a tal punto que se altera la capacidad de conducir, de operar máquinas y de realizar actividades peligrosas.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Trastornos Gastrointestinales

Muy común: náuseas, vómitos, estreñimiento

Poco común: sequedad bucal

Trastornos Hepatobiliares

Raro: aumento en los valores de laboratorio específicos de la función hepática (aumento de las transaminasas hepáticas)

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy común: cansancio, dolor de cabeza leve

Común: somnolencia leve

Poco común: trastornos del sueño

Precaución: Se puede producir adicción si se administra por períodos prolongados en dosis altas.

Si se administra en dosis más altas o en pacientes particularmente sensibles, la coordinación visomotora y la función visual pueden deteriorarse en forma dependiente de la dosis. Además, puede producirse depresión respiratoria y euforia.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Poco común: prurito, eritemas, exantemas alérgicos, urticaria

Raro: reacciones alérgicas severas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Poco común: disnea

Muy raro: broncoespasmos (asma inducido por analgésicos), edema pulmonar (en dosis altas, especialmente en pacientes con deterioros preexistentes de la función pulmonar)

Trastornos Cardíacos, Trastornos Vasculares

En dosis altas, se observaron casos frecuentes de hipotensión y síncope.

Trastornos del Oído y del Laberinto

Poco común: tinnitus (acúfenos)

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

Raro: trombocitopenia alérgica, leucocitopenia

Muy raro: agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: reacciones de hipersensibilidad como edema de Quincke, dificultad respiratoria, sudoración, náuseas, hipotensión hasta shock

Nota:

Se debe indicar a los pacientes que interrumpan la administración del medicamento inmediatamente y que se pongan en contacto con un médico ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad.

No existe información que indique que el grado y la naturaleza de las reacciones adversas inducidas por las sustancias individuales se intensifiquen o que el espectro de dichas reacciones sea una extensión de la combinación fija cuando se administra según lo indicado.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Informar las reacciones adversas durante la comercialización es de gran importancia. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier caso de sospecha de reacción adversa de acuerdo con los requerimientos locales del país.

SOBREDOSIFICACION

Las sobredosis de LENIVEL-C pueden provocar síntomas de intoxicación, los que corresponden a los síntomas de intoxicación con cada una de las sustancias individuales.

Síntomas de intoxicación

Normalmente, los síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal inferior se producen en el plazo de 24 horas. A continuación puede haber un intervalo libre de síntomas.

Una sobredosis de más de 6 g de paracetamol como dosis única en adultos o de más de 140 mg/kg según peso corporal como dosis única administrada en niños generalmente provoca necrosis hepatocelular. Se pueden desarrollar trastornos funcionales hepáticos causados por la necrosis hepatocelular y deteriorarse hacia un coma hepático, incluso con desenlace mortal. Independientemente de esto, también se ha descrito daño renal producido por necrosis tubular.

En la 1° fase (1° día) se pueden presentar náuseas, vómitos, sudor, somnolencia y malestar general como síntomas de la intoxicación con paracetamol, la 2° fase (2° día) se caracteriza por una mejora subjetiva de la condición del paciente, pero también por un dolor abdominal leve junto con agrandamiento del hígado, aumento de las transaminasas y la bilirrubina, tiempo de tromboplastina aumentado, y reducción de la excreción de orina; la 3° fase (a partir del 3° día) se caracteriza por valores elevados de transaminasas, ictericia, trastornos de coagulación, hipoglucemia y transición hacia un coma hepático.

Las sobredosis de codeína se caracterizan por la depresión respiratoria. Además, se puede presentar somnolencia que se puede deteriorar en estupor y coma, así como vómitos, dolor de cabeza, retención de orina y de deposiciones; en algunos casos también se puede producir

bradicardia e hipotensión sanguínea. Ocasionalmente se producen espasmos, especialmente en niños.

Estos síntomas se pueden intensificar con la administración concomitante de alcohol o medicamentos con efectos sedantes sobre el sistema nervioso central. La codeína puede aumentar el tono muscular de la musculatura no estriada, especialmente cuando se administran dosis únicas de más de 60 mg.

Tratamiento de las intoxicaciones

Para el tratamiento de intoxicaciones con LENIVEL-C, se encuentran disponibles dadores del grupo sulfhidrido (como N-acetilcisteína) como antidotos para paracetamol. Estos deben administrarse por vía intravenosa.

La siguiente información aplica en casos en los cuales la intoxicación con paracetamol es el problema principal:

- Dentro de las primeras 6 horas, tanto la determinación de las concentraciones plasmáticas de paracetamol como el lavado gástrico son medidas útiles.
- La hemodiálisis puede reducir las concentraciones plasmáticas de paracetamol.
- La administración por vía intravenosa de dadores del grupo sulfhidrido, tales como cisteamina o N-acetilcisteína, si es posible dentro de las primeras 8 horas después de la intoxicación, puede unir los metabolitos citotóxicos.

En casos de depresión respiratoria manifiesta, el efecto de la codeína se puede neutralizar mediante antagonistas opioides como naloxona (posología: 10 µg/kg I.V., repita la dosis después de 30 a 60 minutos).

La administración de naloxona se debe repetir, debido a que el efecto de la codeína es más prolongado que el de la naloxona. Si no se puede utilizar naloxona, se indica primordialmente un tratamiento sintomático, posición reclinada lateral estable, ventilación y terapia de shock.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

PRESENTACIONES

Envase que contiene 30 comprimidos.

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 28/Jul/2016

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia

PROYECTO DE ROTULO
Blister

LENIVEL-C
PARACETAMOL 500 mg
CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
(Estupefaciente Lista III)

Pfizer S.R.L.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia

PROYECTO DE ROTULO
Estuche

LENIVEL-C
PARACETAMOL 500 mg
CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
(Estupefaciente Lista III)

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Paracetamol 500 mg, Codeína fosfato hemihidrato 30 mg, Povidona 20,833 mg, Celulosa microcristalina 64,292 mg, Almidón pregelatinizado 20 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Estearato de magnesio 4,875 mg.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente no mayor de 25°C.

PRESENTACIÓN: Envase que contiene 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° ...

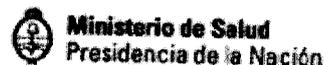
Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia



25 de julio de 2017

DISPOSICIÓN N° 8193

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58455

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000115-17-1

atos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ARACETAMOL 500 mg - CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO 30 mg - COMPRIMIDO

647939



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 17 DE JULIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 8193

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58455

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6469

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LENIVEL-C

Nombre Genérico (IFA/s): PARACETAMOL - CODEINA FOSFATO
HEMIHIDRATO

Concentración: 500 mg - 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
PARACETAMOL 500 mg - CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO 30 mg

Excipiente (s)

POVIDONA 20,833 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 64,292 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 20 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,875 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE 3 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (ESTUPEFACIENTES LISTA III)

Código ATC: N02AA59

Acción terapéutica: Analgésico opioide.

Vía/s de administración: ORAL

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Indicaciones: Lenivel-C está indicado en pacientes mayores de 12 años de edad para el tratamiento del dolor moderado agudo que no puedan ser tratados con otros analgésicos como por ejemplo, paracetamol o ibuprofeno.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	BETRIEBSSTATTE FREIBURG, MOOSWALDALLEE 1	FREIBURG	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	BETRIEBSSTATTE FREIBURG, MOOSWALDALLEE 1	FREIBURG	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	BETRIEBSSTATTE FREIBURG, MOOSWALDALLEE 1	FREIBURG	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	6169/15	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

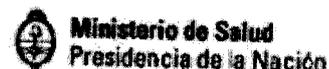
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000115-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA