

Frecuencia no conocida: shock anafiláctico (incluyendo casos mortales), hipersensibilidad. Las reacciones más leves (p.ej., en piel y mucosas como prurito, quemazón, eritema, hinchazón así como diátesis gastrointestinales) pueden progresar hacia formas más graves (p.ej. urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncoespasmo grave, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial). Por lo tanto, el tratamiento con dipirona debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel. En caso de reacciones cutáneas graves, debe recurrirse a un médico. Tan pronto como aparezcan signos/síntomas de anafilaxis, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la administración pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración. Trastornos cardíacos. Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis.

**Trastornos vasculares.** Frecuentes: hipotensión. Muy raras: shock. Las reacciones de hipotensión pueden presentarse durante o después del tratamiento con dipirona y no lo acompañadas de otros signos de reacciones anafilácticas y/o anafilácticas. Estas reacciones pueden derivar en un shock.

**Trastornos gastrointestinales.** Frecuencia no conocida: hemorragia gastrointestinal.

**Trastornos renales y urinarios.** Muy raras: fallo renal agudo, proteinuria, oliguria, anuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial. Frecuencia no conocida: cromaturia. La eliminación del ácido rubazónico, un metabolito inactivo de la dipirona puede causar una coloración roja de la orina, la cual desaparece después de la suspensión del tratamiento.

**Trastornos hepato biliares.** Frecuencia no conocida: lesión hepática inducida por fármacos, incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas.

#### Asociadas a Codeína

**Trastornos del sistema nervioso:** Raras: Somnolencia.

**Trastornos del oído y del laberinto:** Raras: Vértigo.

**Trastornos generales:** Raras: Malestar. Muy raras: Fiebre.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

**Trastornos gastrointestinales:** Raras: Estreñimiento, náuseas.

**Trastornos hepato biliares:** Muy raras: Ictericia.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Muy raras: Hipoglucemia.

**Trastornos respiratorios:** Raras: Broncoespasmo, depresión respiratoria.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

#### Sobredosis

##### Dipirona

Síntomas: después de una sobredosis aguda se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej., manifestada como una nefritis intersticial y, en ocasiones más raras, síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, convulsiones) y disminución de la presión arterial o incluso shock y taquicardia. Después de administrar dosis muy altas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración roja de la orina.

**Tratamiento:** no se conoce ningún antidoto específico para dipirona. Si se ha administrado dipirona recientemente, se pueden adoptar medidas destinadas a reducir la absorción (p. ej., carbón activado) a fin de limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (6-metilaminoazpirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma. El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves, pueden requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y especial.

**Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a medicamentos (shock):** Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej., reacciones cutáneas como urticaria y eritema, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente. Además de las medidas de urgencia habituales como poner al paciente de costado, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción o la administración de oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

#### Codeína

La ingestión accidental de dosis elevadas, o de dosis normales en población especial pueden producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos somnolencia, cefaleas, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y depresión respiratoria. Una sobredosis grave puede presentar apnea, colapso circulatorio, parada cardíaca y muerte.

En estos casos se realizará un tratamiento sintomático y si se fuera necesario, lavado gástrico. Se considera también beneficioso el aporte, por vía oral, de sustancias como carbón activado para reducir la absorción de los fármacos.

En presencia de depresión respiratoria clínicamente importante, se debe administrar naloxona, preferentemente por vía intravenosa, junto con las medidas necesarias para controlar la respiración.

En caso de tratarse de una depresión respiratoria o cardiovascular leve, puede emplearse oxígeno, soluciones intravenosas, vasopresores y otras medidas de soporte adecuadas.

El vómito gástrico puede utilizarse para eliminar la dosis no absorbida.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de esta enzima que determinan el grado de esta metabolización. Así las personas con deficiencia en la enzima CYP2D6 obtendrán un menor efecto analgésico mientras que aquellas que tengan más de dos copias del gen que la codifica (metabolizadores ultra-rápidos) transformarán la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina. La Novemina con Codeína es una combinación racional de dos analgésicos con distinta farmacodinamia que administrados en forma conjunta potencian su poder analgésico.

#### Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, proteger de la luz.

#### Presentaciones

Comprimidos: envases conteniendo 10 y 20 comprimidos.

Solución Inyectable: envases conteniendo 25 ampollas de 5 mL.

Solución gotas: envases conteniendo 20 mL.

#### MEDICAMENTO CONTROLADO

GUÁRDASE LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

# NOVEMINA® CON CODEÍNA

## DIPIRONA - FOSFATO DE CODEÍNA

### Gotas, comprimidos, solución inyectable



#### Composición

##### NOVEMINA CON CODEÍNA:

Solución Inyectable:

Cada ampolla de 5 mL contiene:

Dipirona .....2,5 g

Fosfato de codeína...40mg, Exc., c.s.

##### NOVEMINA CON CODEÍNA FORTE:

Comprimidos:

Cada comprimido contiene:

Dipirona.....500 mg

Fosfato de codeína...50mg

Contiene 32 mg de azitac, Exc. c.s.

Solución gotas:

Cada mL de solución contiene:

Dipirona.....500 mg

Fosfato de codeína...50mg

Contiene metilparabeno y sacralosa. Exc. c.s.

#### Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor agudo moderado que no se considere aliviado por otros analgésicos comunes.

#### Posología y forma de administración

**Comprimidos:** uso oral. Deben administrarse cada 6 horas, la tolerancia gastrointestinal mejora cuando se administra con los alimentos. No deben ser subdivididos a su administración. En caso de hipersensibilidad, deben ingerirse enteros.

**Solución gotas:** uso oral, 1 mL cada 6 horas.

**Solución inyectable:** sólo debe administrarse por vía I.M, cada 12 horas, la administración I.V. rápida puede ocasionar hipotensión, síncope y convulsiones.

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la dipirona, codeína o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con depresión respiratoria aguda, asma aguda o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Pacientes con lie paralizante o en riesgo.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para el tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida.
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6.
- Dipirona no se debe usar en:
  - Hipersensibilidad al principio activo, o reacciones hematológicas a medicamentos que contienen dipirona o a alguno de los excipientes.
  - Hipersensibilidad a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, profenazona, fenozona y fenilbutazona).
  - Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema en pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilácticoe en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
  - Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria).
  - Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
  - Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p. ej., Durante o después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
  - El tercer trimestre de embarazo.
  - Pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias debidas a Dipirona

Los pacientes deben ser advertidos especialmente de que dipirona es un medicamento de prescripción. Reacciones hematológicas graves (como agranulocitosis o pancitopenia). Dipirona, es un derivado de la pirazolona y presenta riesgo de agranulocitosis, que es raro pero que puede poner en riesgo la vida del paciente. Este riesgo no depende de la dosis y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, e incluso en pacientes que hayan recibido dipirona con anterioridad sin haber experimentado esta reacción adversa. Dado que la dipirona está indicada únicamente para dolor agudo y episodios de fiebre alta, se recomienda que la duración del tratamiento no exceda de una semana. En caso de ser necesario prolongar el tratamiento durante más de una semana, deberá llevarse a cabo una vigilancia estrecha de la aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizará, a criterio médico, controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria. Cuando aparezcan signos o síntomas clínicos de agranulocitosis o disminución de hemates, leucocitos o plaquetas en las pruebas de laboratorio, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona y controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que haya vuelto a la normalidad. No se debe esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. Todos los pacientes deben ser informados de que deben interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente al médico si durante el tratamiento con dipirona aparecen signos y síntomas indicativos de discreta sangünea (por ej., malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general). Los pacientes que muestran reacciones inmunológicas a la dipirona como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

**Reacciones anafilácticas/anafilácticas y shock anafiláctico:** Dipirona puede provocar reacciones anafilácticas y shock anafiláctico que pueden poner en riesgo la vida del paciente. El riesgo de posibles reacciones anafilácticas graves con dipirona es más elevado en pacientes con: - síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, - asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales, - urticaria crónica, - intolerancia a colorantes (p. ej. tartracina) y/o conservantes (por ejemplo, benzatois), - intolerancia al alcohol; estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha. Por consiguiente, se requiere una precaución especial al utilizar dipirona en pacientes con asma o atopía. Antes de la administración de dipirona se debe preguntar al paciente si presenta alguna de las características mencionadas anteriormente o en el apartado de contraindicaciones. En pacientes con riesgo elevado de reacciones anafilácticas que no presenten alguna situación que contraindique el uso de dipirona, se deberá valorar si es pertinente el tratamiento. En caso de que se administre, el paciente debe ser controlado estrechamente por el médico y se debe garantizar la disponibilidad de medidas de urgencia. Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona, también presentan riesgo a otras pirazolonas, pirazolidinas u otros analgésicos no narcóticos.

**Reacciones de hipotensión grave:** Dipirona puede provocar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de: - pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej., en pacientes con infarto agudo de miocardio o poltraumatismo), - pacientes con fiebre alta. Por ello, en estos pacientes, la indicación debe



**LAZAR S.A.**

Biv. Artigas 1158

Tel.: 2708 8494

MONTEVIDEO

ser establecida con especial atención y en caso de administración, está debe supervisarse estrechamente. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de hipotensión. El uso de dipirona requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en los pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

**Reacciones cutáneas graves:** Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente con el tratamiento con dipirona, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o NET (como erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa), el tratamiento con dipirona debe ser suspendido inmediatamente y no debe ser utilizado de nuevo en el paciente. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas.

**Hemorragia gastrointestinal:** Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con dipirona. Muchos de estos pacientes habían recibido de forma concomitante otros tratamientos (p.ej. AINEs) asociados con la hemorragia gastrointestinal o habían sufrido una sobredosis de dipirona.

**Lesión hepática inducida por fármacos:** Se han notificado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con dipirona, con aparición de pocos días a pocos meses después del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen aumento de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, con frecuencia en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (p. ej., erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañadas de características de hepatitis autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento con dipirona; sin embargo, en casos aislados, se notificó progresión a insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante de hígado. El mecanismo del daño hepático inducido por dipirona no está lo suficientemente esclarecido, pero los datos apuntan a un mecanismo inmunológico. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento y evaluar la función hepática. No se debe reintroducir dipirona en pacientes con un episodio de daño hepático durante el tratamiento con dipirona para el que no se haya determinado otra causa del daño hepático.

**Riesgo en poblaciones específicas:** En pacientes de edad avanzada o pacientes con la función renal o hepática alterada, dipirona solo se debe utilizar fuera de una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas.

#### Advertencias debidas a la codeína

La codeína se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, ya que la codeína puede provocar espasmos del esfínter de Oddi y disminuir la bilis y las secreciones pancreáticas. Debido a la depresión respiratoria, este medicamento también debe ser utilizado con precaución, debido a los efectos de la codeína, en pacientes con antecedentes de asma bronquial o crónica rinitis. La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un efecto analgésico adecuado. Los estudios indican que hasta el 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extenso o ultra-rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado. Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión respiratoria o de parada cardíaca. Se debe tener precaución en el uso de dipirona para la vida en pacientes con deficiencia de CYP2D6. A continuación, se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia (%)
Africana Etiope	29 %
Afroamericana	3,4 - 6,5%
Asiática	1,2 - 2 %
Caucásica	3,6 - 6,5%
Griega	6 %
Húngara	1,9 %
Norte de Europa	1 - 2%

**Otros:** El efecto de la depresión respiratoria de la codeína puede manifestarse en presencia de lesiones intracraniales, o bien que las reacciones adversas que puede producir emascaren el curso clínico de pacientes con traumatismo craneal. En tratamientos prolongados, por su contenido en codeína, existe el riesgo potencial, aunque menor que con otros agonistas opiáceos, de que algunos sujetos desarrollen dependencia física y/o tolerancia al medicamento que desencadenar un fenómeno de tolerancia y farmacodependencia tanto psíquica como física. La codeína es potencialmente adictiva. Se desarrolla dependencia física cuando este medicamento se usa durante mucho tiempo y también existe tolerancia cruzada con otros opiáceos. En vista del desarrollo potencial de dependencia física a la codeína, no se recomienda el tratamiento de larga duración. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de dependencia química. El uso crónico de codeína también puede producir estreñimiento crónico ya que aunque se desarrolla cierta tolerancia a los efectos de los opiáceos sobre la motilidad gastrointestinal, los pacientes que toman opiáceos crónicamente siguen sufriendo de estreñimiento. Se debe tener precaución en pacientes con desórdenes adictivos. El uso concomitante de productos que contienen opioides (p. ej., codeína) y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o sustancias relacionadas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes en los que no son posibles otras alternativas. Si se toma la decisión de prescribir de forma concomitante productos que contienen opioides (p. ej., codeína) con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis más baja efectiva y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Debido a esto, es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben estar alerta por si aparecen estos síntomas. Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas. Este medicamento no debe ser administrado a mujeres durante el último trimestre de embarazo; dado que la codeína puede causar síndrome de abstinencia en el neonato. Los analgésicos opiáceos atraviesan la placenta. La codeína puede prolongar el parto.

**Advertencia a deportistas:** Se informa que este medicamento contiene un componente que se metaboliza a morfina, por lo que puede producir un resultado positivo en los análisis de control de dopaje.

**Población pediátrica:** Uso post-operatorio en niños. Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños con tonsilectomía y/o adenoidectomía para el tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte. Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encuentran dentro del rango de dosis opioide. Sin embargo, hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

**Niños con la función respiratoria comprometida:** No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatisos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

#### Interferencias con análisis de laboratorio relacionadas con la codeína

- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de codeína 24 horas antes de la prueba.

- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vanililmandélico y 5-hidroxitriptolactato, así como de catecolaminas. Este hecho puede conducir a falsos positivos en el diagnóstico de feocromocitoma o neuroblastoma.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Asociadas con dipirona

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción metotrexato y otros antineoplásicos.** La administración concomitante de dipirona con metotrexato u otros antineoplásicos puede aumentar la toxicidad sanguínea de los antineoplásicos particularmente en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, se debe evitar esta combinación.

**Clonazepam.** El uso concomitante de dipirona y clonazepam puede provocar hipotermia grave.

**Ácido acetilsalicílico.** Dipirona puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, dipirona se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector. Inducción farmacocinética de enzimas metabolizadoras. Dipirona puede inducir enzimas metabolizadoras, como CYP2D6 y CYP3A4.

La administración conjunta de dipirona con bupropión, efavirenz, metformina, valproato, cidofovir, ciclosporina o sertralina puede disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran dipirona y bupropión de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

**Alcohol.** Dipirona junto con alcohol puede potenciar los efectos tóxicos de éste, como del medicamento.

**Interacciones adicionales con praziquantol.** Las praziquantol también pueden interaccionar con anticoagulantes orales, captopril, lilo y triamterol. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las praziquantol. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por dipirona.

#### Asociadas con codeína

##### Asociaciones contraindicadas:

Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbuphina, buprenorfina, pentazona): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

##### Asociaciones desaconsejadas:

Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan codeína.

##### Asociaciones que deberán ser evitadas:

Anticoagulantes del sistema nervioso central (antidépresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolepticos, clonidina y relacionados, taldomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.

- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiazepinas: riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

- Anticolinérgicos: El uso simultáneo de anticolinérgicos con codeína puede producir ileo paralítico.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

**Dipirona:** Los datos disponibles relativos al uso de dipirona en mujeres embarazadas son limitados. Según los datos publicados de mujeres embarazadas expuestas a dipirona durante el primer trimestre (n = 568), no se han encontrado pruebas de efectos teratogénos de los opiáceos. En términos de seguridad, el uso de dipirona durante el primer y segundo trimestre podrían ser aceptables cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, en general, no se recomienda el uso de dipirona durante el primer y segundo trimestre. El uso de dipirona durante el tercer trimestre está asociado a fetotoxicidad (insuficiencia renal y constricción del ducto arterioso) y, por lo tanto, su uso está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo. En caso de uso accidental de dipirona durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ducto arterioso se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía. Después de atravesar la placenta, en animales, dipirona provocó toxicidad para la reproducción, pero no efectos teratogénos.

**Codeína:** atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar salvo caso de necesidad (categoría C de la FDA). Por precaución, no debe utilizarse la codeína durante el primer trimestre del embarazo.

##### Parto y alumbramiento

La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja el uso durante el parto si se espera un niño prematuro; asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido cuya madre recibió opiáceos durante el parto.

Al atravesar sus principios activos la barrera placentaria, no debe usarse este medicamento durante el embarazo, excepto si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

##### Lactancia

**Dipirona:** Los productos de degradación de dipirona se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir el riesgo de que estos productos pasen a través de la leche materna al niño lactante. En caso de una única administración de dipirona, se aconseja seguir y desechar la leche materna durante 48 horas desde su administración.

**Codeína:** no se debe utilizar codeína durante la lactancia.

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que afecten negativamente a los lactantes. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra-rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el lactante, que pueden ser mortales.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Codeína puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas ni sistemas y los granulados se reducen de manera considerable o desaparecen del todo. La hemoglobina, el recuento celular sanguíneo y el recuento plaquetario pueden ser normales. Es necesario advertir al paciente que interrumpa inmediatamente el tratamiento con dipirona y consulte al médico si aparece algún síntoma o signo de agranulocitosis o anemia aplásica.

#### Reacciones adversas Asociadas a Dipirona

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Raras: leucopenia. Muy raras: agranulocitosis (incluyendo casos mortales), trombocitopenia y trombocitosis. Muy raras: anemia aplásica; pancitopenia (incluyendo casos mortales).

Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado dipirona con anterioridad sin complicaciones. La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escarlatas, dolor orofaríngeo, disfgia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estos signos o síntomas pueden ser mínimos en pacientes que están tomando antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable o desaparecen del todo. La hemoglobina, el recuento celular sanguíneo y el recuento plaquetario pueden ser normales. Es necesario advertir al paciente que interrumpa inmediatamente el tratamiento con dipirona y consulte al médico si aparece algún síntoma o signo de agranulocitosis o anemia aplásica.

**Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: erupción medicamentosa, reacción cutánea. Raras: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma en pacientes con síndrome de asma por analgésicos, exantema maculopapuloso. Muy raras: necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson.