CODATEN®

diclofenaco sódico e fosfato de codeína

Forma farmacêutica e apresentações

Comprimido revestido. Embalagens com 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido contém: 50 mg de diclofenaco sódico e 50 mg de fosfato de codeína.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido, dióxido de silício, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, óleo de rícino polietoxilado, talco, dióxido de titânio e óxido férrico vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Codaten® é uma combinação de dois princípios ativos: diclofenaco e codeína. Essa associação possui efeito analgésico e anti-inflamatório. O diclofenaco apresenta início de ação em 20 minutos e a codeína em 30 minutos.

Cuidados de armazenamento: o medicamento deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: o prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilizar o medicamento após o prazo de validade.

Gravidez e lactação: Codaten® é contraindicado durante a gravidez e/ou lactação. Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Codaten® pode causar algumas reações adversas, como náusea, vômito, diarreia, indigestão gástrica, diminuição do apetite, constipação, flatulência, dor de cabeça, tontura, vertigem, dor abdominal, erupção cutânea, fadiga. Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: há alguns medicamentos que não devem ser tomados enquanto você estiver em tratamento com Codaten®. Portanto, informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Pacientes em tratamento com Codaten® não devem ingerir álcool. Podem ser observadas fezes com sangue ou diarreia, crises asmáticas, urticária ou rinite decorrente da administração de ácido acetilsalicílico ou por outro fármaco com atividade inibidora da prostaglandina-sintetase.

Contraindicações e precauções: Codaten® não deve ser administrado a pacientes alérgicos aos componentes ativos deste produto, em pacientes com distúrbios hematológicos não esclarecidos, com insuficiência respiratória, asma aguda, úlceras no estômago ou duodeno. Codaten® também é contraindicado para crianças. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: A capacidade de reação pode ficar tão alterada que prejudica a habilidade na condução de veículos ou no uso de máquinas. Esse efeito se acentua se houver ingestão de álcool. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Grupo farmacoterapêutico*:* analgésico opioide, combinação, código ATC: N02AA59.

Mecanismo de ação

diclofenaco sódico

Codaten® contém diclofenaco sódico, um composto não-esteroidal com propriedades antirreumáticas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. A inibição da síntese de prostaglandinas, que tem sido demonstrada em experimentos, é considerada fundamental para o seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um papel importante no processo de inflamação, dor e febre.

O diclofenaco sódico *in vitro* não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem em concentrações equivalentes àquelas alcançadas em humanos.

fosfato de codeína

O fosfato de codeína inibe as aferências nervosas sensitivas (dolorosas) em vários planos do sistema nervoso central, inibindo a liberação dos neurotransmissores e ativando as vias inibidoras. Os efeitos são obtidos parcialmente através da morfina endógena (metabólica).

Os diferentes mecanismos de ação dos componentes desta associação determinaram um efeito analgésico adicional, tornando Codaten® adequado especialmente ao tratamento de dores fortes ou muito fortes em doenças degenerativas articulares, após procedimentos cirúrgicos e em doenças malignas.

Farmacodinâmica

Codaten® é uma associação de liberação rápida de diclofenaco sódico, um analgésico e anti-inflamatório de ação periférica muito eficaz, com fosfato de codeína, um analgésico opiáceo que atua principalmente no sistema nervoso central. Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do diclofenaco provocam uma resposta clínica caracterizada pelo alívio dos sinais e sintomas como dor em repouso, dor em movimento, rigidez matinal e inchaço das articulações, assim como por uma melhoria na função.

Nas condições inflamatórias pós-traumáticas e pós-operatórias, o diclofenaco alivia rapidamente tanto a dor espontânea e dor em movimento e reduz o edema inflamatório e edema da ferida.

Em estudos clínicos, o diclofenaco também mostrou exercer um efeito analgésico acentuado na dor moderada e forte de origem não-reumática.

Para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de Codaten® no tratamento da dor da doença articular degenerativa, por exemplo, de gonartrose, um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controle-ativo, grupo paralelo foi realizado em 238 pacientes com dor forte causada por gonartrose descompensada. O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Codaten® (um comprimido três vezes ao dia) em comparação ao diclofenaco isoladamente (50 mg três vezes ao dia) em relação ao tempo de início de eficácia, definido como uma redução da intensidade da dor de no mínimo 30% da dor máxima. Sob o tratamento com Codaten®, 24,8% dos pacientes tiveram o tratamento bem sucedido no dia 1, em comparação com 19,3% no grupo controle diclofenaco. Esta diferença estatisticamente significativa do tratamento aumentou até o dia 6 para 61,8% no grupo tratado com Codaten® em comparação com 51,6% no grupo tratado com diclofenaco.

A análise de eventos adversos no estudo resultou em um maior número de efeitos indesejáveis no grupo Codaten® comparado com o grupo diclofenaco (34% *versus* 19% dos pacientes) e uma maior taxa de terminação devido aos efeitos indesejáveis (5,3% *versus* 0,9% dos pacientes). Os efeitos indesejáveis mais comuns foram principalmente gastrintestinais, seguidos por sintomas do sistema nervoso central, sintomas físicos gerais e sintomas musculares e articulares.

Farmacocinética

diclofenaco sódico

Absorção

O diclofenaco sódico está em uma formulação de liberação imediata de Codaten®. Após administração oral, os níveis plasmáticos máximos são atingidos, em média, dentro de 1 hora.

Como cerca de metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de primeira passagem), a área sob a curva de concentração (ASC) após administração oral é cerca de metade daquela após uma dose parenteral equivalente.

Distribuição

O diclofenaco liga-se às proteínas séricas numa extensão de 99,7%, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12 - 0,17 L/kg.

O diclofenaco penetra no líquido sinovial, no qual as concentrações máximas são medidas de 2 a 4 horas após serem atingidos os valores de picos plasmáticos. A meia-vida de eliminação aparente do fluido sinovial é de 3 - 6 horas. Duas horas após atingir os valores de pico plasmático, as concentrações da substância já são mais altas no fluido sinovial do que no plasma, permanecendo altas por até 12 horas. O início da ação farmacológica do diclofenaco é de 20 minutos.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante. A quantidade estimada ingerida por uma criança que consume leite materno é equivalente a uma dose de 0,03 mg/kg/dia.

Biotransformação/ metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação na molécula ativa, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidróxi-, 4'-hidróxi-, 5'-hidróxi-4',5-diidróxi- e 3'-hidróxi-4'-metóxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

Eliminação

A depuração (*clearance*) sistêmica total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio ± SD).

A meia-vida terminal no plasma é de 1 a 2 horas. Quatro dos metabólitos, inclusive os dois ativos, também têm uma meia-vida plasmática curta de 1 a 3 horas. Um

metabólito praticamente inativo 3'-hidróxi-4'-metóxi diclofenaco tem meia-vida plasmática maior. Entretanto, este metabólito é praticamente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como glicuronídeo conjugado da molécula intacta e seus metabólitos, a maioria deles é também convertida em glicuronídeos conjugados. Menos de 1% do componente ativo é excretado não modificado. O restante da dose é eliminado através da bile nas fezes.

fosfato de codeína

Absorção

Após administração oral, a codeína é bem absorvida (42 – 72 %) pelo trato gastrintestinal e sua biodisponibilidade é cerca de 50 – 70%.

A concentração plasmática máxima de codeína foi observada cerca de 1 h após a dose. Estudos de interação medicamentosa indicam uma possível interação entre diclofenaco e codeína.

Distribuição

A codeína é extensivamente distribuída pelo corpo com volume aparente de distribuição de cerca de 3,4 ± 0,8 L/kg. A ligação da codeína à proteínas plasmáticas é cerca de 7 a 25%. O fármaco se liga principalmente à albumina e alfa-globulina e a ligação é dependente da concentração.

A codeína passa para o leite materno em quantidades muito pequenas e é provavelmente insignificante. A média do coeficiente de partição RBC (RBC / plasma) é de cerca de 1,25. A taxa de concentração da saliva para o plasma observada é de cerca de 5,5 em dose de 19,9 mg e 4,2 em dose de 25,8 mg.

Biotransformação/ Metabolismo

A codeína é primariamente metabolizada pelas enzimas UGT2B7, CYP2D6 e CYP3A4 em diversos metabólitos. O fármaco é metabolizado principalmente no fígado, onde sofre O-desmetilação para formar morfina (uma metabólito de CYP2D6, cerca de 5 a 10% da dose administrada), N-desmetilação para formar norcodeína (um metabólito de CYP3A4, cerca de 10% da dose administrada), conjugação para formar codeína-6-glicuronídeo (um metabólito de UGT, cerca de 70 a 80% da dose administrada). A morfina é metabolizada por conjugação com ácido glicurônico a morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G). A morfina-6-

glicuronídeo é farmacologicamente ativa e exibe potência comparável a da morfina. No entanto, morfina-3-glicuronídeo apresenta baixa afinidade pelo receptor opioide μ.

A codeína é extensivamente metabolizada no fígado com grandes diferenças individuais. Pacientes com múltiplas cópias do gene para CYP2D6 metabolizam a codeína mais rapidamente (metabolismo utra-rápido e rápido), enquanto pacientes com falta de genes funcionais para CYP2D6 não metabolizam a codeína à morfina e podem apresentar um efeito analgésico menor. A presença do fenótipo CYP2D6 varia e é estimada em 0,5 a 1% em chineses, japoneses e hispânicos; 1 a 10% em caucasianos; 3% em afro-americanos e 16 a 28% em norte africanos, etíopes e árabes.

Eliminação

Aproximadamente 90% da dose total é excretada através dos rins, da qual, cerca de 10% é excretada como fármaco inalterado. Aproximadamente 86% da dose administrada é excretada principalmente como norcodeína e morfina livre e conjugada na urina dentro de 24 horas. Dos 86% excretados após uma dose oral, 40 a 70% é codeína livre ou conjugada, 5 a 15% morfina livre ou conjugada, 10 a 20% norcodeína livre ou conjugada. O fármaco inalterado contabiliza cerca de 6 a 8% da dose excretada na urina dentro de 24 horas. Pequenas quantidades de codeína e seus metabólitos são excretadas através da bile. O tempo de meia-vida de eliminação da codeína, em adultos saudáveis, fica entre 3 e 5 horas; em adultos com insuficiência renal, entre 9 e 18 horas.

Linearidade/ não linearidade

diclofenaco sódico

O diclofenaco exibe uma farmacocinética dose-proporcional entre a faixa de dose de 25 a 150 mg. Com o aumento na dose do diclofenaco, um aumento proporcional em $C_{máx}$ e AUC também é observado no intervalo de baixa dosagem de 12,5 a 50 mg.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações consecutivas. Não ocorre acúmulo desde que os intervalos de dosagem recomendados sejam observados.

fosfato de codeína

A codeína também exibe uma farmacocinética dose-proporcional. Com o aumento na dose de fosfato de codeína, um aumento proporcional em $C_{máx}$ e AUC também é observado na faixa de dose de 15 a 60 mg.
Após administrações repetidas de doses terapêuticas, a farmacocinética permanece inalterada e não há acúmulo significativo do fármaco.

Populações especiais

Idosos

Nenhuma diferença relevante na farmacocinética do diclofenaco e da codeína, dependente da idade foi relatada.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Codaten® em pacientes com insuficiência renal. Considerando a farmacocinética dos componentes individuais e sua eliminação na urina, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Codaten® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Codaten® em pacientes com insuficiência hepática. Considerando a farmacocinética dos componentes individuais, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Codaten® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

Sensibilidade étnica

A presença de metabolizadores ultra-rápidos da CYP2D6 varia entre os grupos étnicos e é estimado em 0,5 - 1% em chineses, japoneses e hispânicos. 1 – 10% em caucasianos, 3% em afro-americanos e 16 – 28% em norte-africanos, etíopes e árabes. Para a codeína, a existência de metabolizadores ultra-rápidos necessita ser considerada, particularmente nos casos de pacientes com insuficiência renal, uma vez que, eles podem ter uma concentração aumentada do metabólito ativo morfina-6-glicuronídeo.

diclofenaco sódico

Não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, no metabolismo ou na excreção do fármaco e eliminação decorrentes da idade do paciente.

Em pacientes com insuficiência renal, nenhum acúmulo do componente ativo não modificado pode ser inferido a partir da cinética de dose única quando aplicada a dosagem usual. Ao *clearance* de creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de estado de equilíbrio calculados dos metabólitos hidróxi são cerca de 4 vezes maior que em pacientes normais. Entretanto, os metabólitos são por fim excretados pela bile.

Nos pacientes com hepatite crônica ou cirrose não compensada, o metabolismo e a cinética do diclofenaco são os mesmos dos pacientes sem doença hepática.

fosfato de codeína

Gravidez e Lactação

A codeína passa à circulação fetal.

No leite materno, após a administração de elevadas doses de codeína, são alcançadas concentrações farmacológicas relevantes.

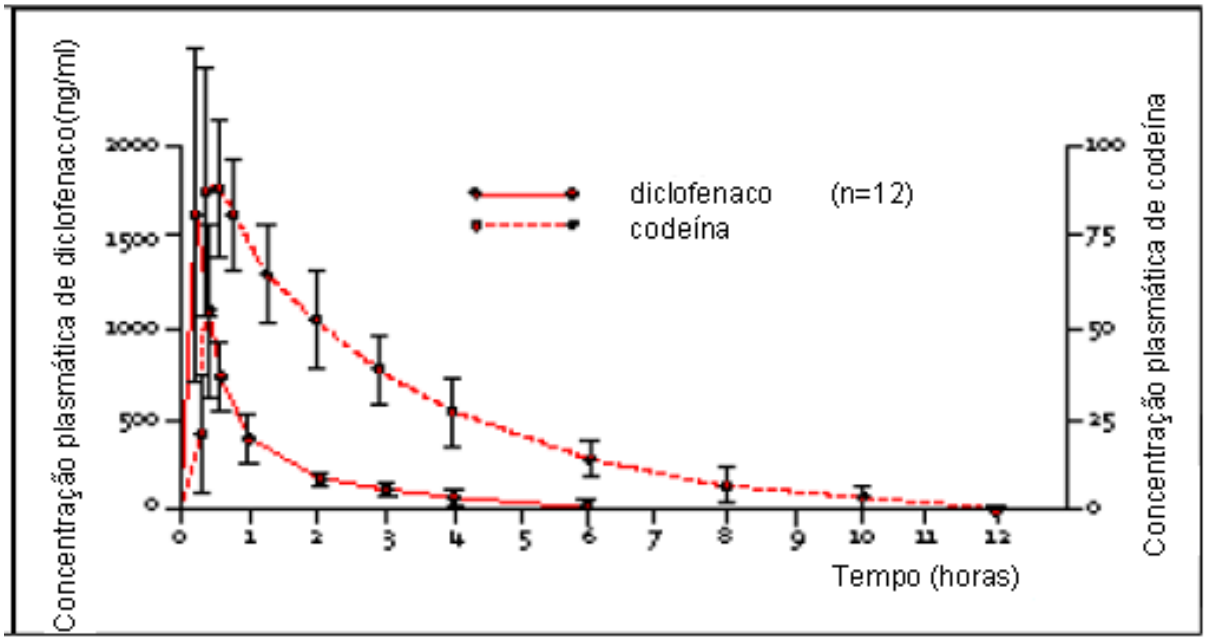
Estudos farmacocinéticos clínicos

Um estudo de biodisponibilidade realizado em 1994 com 12 voluntários seguindo dosagem oral de Codaten® 50 mg/50 mg comprimidos revestidos de diclofenaco e codeína é mostrado:

	diclofenaco	codeína
Concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) [ng/mL]:	1.778,5 ± 702	101,3 ± 22
Tempo para concentração plasmática máxima ($t_{máx}$):	22,8 min	40,2 min
Área sob a curva concentração-tempo (ASC):	1.336,6 ± 344	297,7 ± 60

Especificado como média e intervalo.

Curvas de concentração plasmática média de diclofenaco e codeína em gráficos de concentração e tempo:



Dados de segurança não clínicos

Intoxicação aguda

O teste de intoxicação aguda de diclofenaco em diferentes espécies animais não apresentou nenhuma sensibilidade. Em experimentos de toxicidade oral aguda em ratos, a codeína revelou baixa toxicidade. Clinicamente, para o adulto deve-se contar com uma dose geral de 0,5 a 1 g de base de codeína com aparecimentos tóxicos. Em crianças, dosagem a partir de 2 mg/kg de base de codeína.

A DL_{50} oral aguda e estudos de potência com Codaten® em ratos e macacos causaram úlceras perfuradas, aderências intra-abdominais, bem como sangramentos na mucosa estomacal.

Intoxicação crônica

Os dados pré-clínicos de estudos de toxicidade de doses repetidas com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. A intoxicação crônica com diclofenaco foi observada em ratos, cães e macacos. A toxicidade, de acordo com as espécies, em doses a partir de 0,5 ou 2,0 mg/kg, causaram ulcerações no trato grastrintestinal e surgimento provocado de peritonite, anemia e leucocitose.

Estudos de intoxicação subcrônica e crônica com Codaten® usando dosagens orais de 1,2 e 4 mg/kg em ratos não causaram nem morte ou sintomas óbvios nem alterações químicas clínicas ou hematológicas. Dentro da administração oral de 6 mg ou 12 mg/kg de Codaten® em ratos, foram constatados sintomas clínicos e alterações químicas, hematológicas e patológicas, úlcera péptica; isoladamente, chegou-se ao êxito letal.

Adicionalmente, com a dosagem oral de 12 mg/kg de Codaten®, foi observado em alguns ratos machos um leve aumento da glândula mamária.

Em experiências com animais, foi observada uma acentuação do efeito de irritação gastrintestinal da combinação perante substâncias individuais.

Potencial mutagênico e carcinogênico

Os dados pré-clínicos dos estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. Diversos testes *in vitro* e *in vivo* não revelaram evidências de atividade mutagênica para a codeína. Em testes citogenéticos com culturas de células ovarianas de hamster chinês, dose de fosfato de codeína induziu aumentos relacionados com a permuta de cromátides irmãs, com e sem S9, porém, somente a níveis de concentração que causaram atraso do ciclo celular. Estudos de longo prazo em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma indicação de que a codeína tem um potencial tumorigênico. Em

camundongos, houve aumento dose-dependente de hiperplasia do epitélio folicular da tireoide.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos pré-clínicos padrões em animais, não houve evidência de que o diclofenaco tenha potencial teratogênico em camundongos, ratos ou coelhos.

O diclofenaco não tem influência na fertilidade de animais progenitores em ratos. Exceto por efeitos fetais mínimos em doses maternais tóxicas, o desenvolvimento pré-natal, perinatal e pós-natal da prole não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação em coelhos, a implantação e placentação em ratos e levou ao fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternais tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e retardo do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e do parto, bem como a constrição do canal arterial no útero, são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas.

Não foi realizado nenhum estudo padrão em animais sobre a fertilidade masculina ou feminina com codeína. Após administração oral, a codeína não revelou qualquer potencial teratogênico em diversos modelos animais. A codeína não demonstrou efeitos embriotóxicos ou fetotóxicos com doses orais diárias de 20 mg/kg em hamsters e 150 mg/kg em camundongos. Em doses mais elevadas foi observada toxicidade no desenvolvimento (diminuição do peso fetal). A administração de altas doses subcutâneas de codeína em hamsters grávidas foi associada a sinais de teratogenicidade. A toxicidade reprodutiva da associação não foi avaliada.

INDICAÇÕES

Para tratamento a curto prazo (máximo de 2 semanas):

- Dor forte causada pela inflamação das doenças degenerativas articulares (p. ex. gonartrose).
- Dor intensa e muito intensa após intervenções cirúrgicas.

- Dor tumoral, especialmente se os ossos forem afetados ou se houver edema inflamatório peritumoral.

CONTRAINDICAÇÕES

Codaten® *não deve ser administrado nas seguintes condições:*

- hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas diclofenaco e/ou codeína ou a qualquer um dos excipientes;

- como qualquer outro medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINEs), o diclofenaco é também contraindicado em pacientes cujos ataques de asma, urticária ou rinite aguda sejam precipitados pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");

- úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");

- insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves (ver "Advertências e Precauções");

- insuficiência respiratória;

- ataques agudos de asma;

- pneumonia;

- coma;

- gravidez (vide "Gravidez e lactação").

Codaten® *é contraindicado em crianças e adolescentes, uma vez que os dados disponíveis são insuficientes.*

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrintestinais

Codaten® contém uma formulação de liberação rápida de diclofenaco como uma parte da terapia combinada. O aumento da intolerância gastrintestinal pode ser visto com esta forma de dosagem, especialmente em combinação com codeína, portanto o acompanhamento médico cuidadoso é necessário. A dosagem não deve ser prolongada além da duração máxima de 2 semanas.

Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais, têm sido relatadas com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, e podem ocorrer a qualquer

momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história prévia de eventos gastrintestinais graves. Eles geralmente têm consequências mais graves nos idosos. Se a hemorragia gastrintestinal ou ulceração ocorrer em pacientes tratados com diclofenaco, o medicamento deve ser retirado.

Assim como todos os AINEs, incluindo o diclofenaco, supervisão médica cuidadosa é imprescindível e deve ser dada atenção especial ao prescrever diclofenaco para pacientes com sintomas indicativos de doenças gastrintestinais (GI) ou com história sugestiva de ulceração gástrica ou intestinal, hemorragia ou perfuração (ver "Reações adversas"). O risco de hemorragia gastrintestinal é maior com doses crescentes de AINE e em pacientes com história de úlcera, especialmente se associada à hemorragia ou perfuração e nos idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, especialmente se associado à hemorragia ou perfuração, e nos idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose efetiva.

A terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, os inibidores da bomba de prótons ou misoprostol) deve ser considerada para estes pacientes, e também para pacientes que requerem o uso concomitante com medicamentos que contêm baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS)/aspirina ou outros medicamentos susceptíveis a aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem relatar quaisquer sintomas abdominais anormais (especialmente hemorragia gastrintestinal). Recomenda-se atenção em pacientes recebendo medicação concomitante que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ver "Interações medicamentosas").

Supervisão médica cuidadosa e atenção também devem ser dadas a pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn*, pois seu estado pode ser exacerbado (ver "Reações adversas").

Cuidados devem ser tomados no tratamento de pacientes após a colecistectomia. Como resultado da contração do esfíncter de *Oddi*, sintomas semelhantes aos de

um infarto cardíaco ou aumento dos sintomas de uma pancreatite existente podem ocorrer.

Asma pré-existente

Os pacientes com asma, rinite alérgica sazonal, irritação das mucosas nasais (pólipos nasais), doença pulmonar obstrutiva crônica ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se associado a sintomas como rinite alérgica), reações aos AINEs como exacerbações de asma (chamado intolerância a analgésicos / asma-analgésicos), edema de Quincke *ou urticária são mais frequentes do que em outros pacientes. Portanto, devem ser adotadas precauções especiais (disponibilidade de equipamentos e instalações para intervenções de emergência). Isto se aplica também a pacientes que são alérgicos a outras substâncias, por exemplo, com reações na pele, prurido ou urticária.*

Reações cutâneas

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs, incluindo o diclofenaco (vide “Reações adversas”). Os pacientes parecem estar sob maior risco destas reações no início da terapia, o início da reação ocorre na maioria dos casos no primeiro mês de tratamento. O diclofenaco deve ser descontinuado ao primeiro sinal de *rash* cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com o diclofenaco, sem exposição prévia à droga.

Efeitos hepáticos

Supervisão médica cuidadosa é necessária quando se prescreve diclofenaco a pacientes com insuficiência hepática, pois seu estado pode ser agravado.

Assim como outros AINEs, incluindo diclofenaco, os valores de uma ou mais enzimas hepáticas podem aumentar. Durante o tratamento prolongado com diclofenaco, é indicado acompanhamento regular da função hepática como medida de precaução. Se os testes de função hepática anormal persistirem ou piorarem, se sinais ou sintomas clínicos compatíveis à doença hepática se desenvolverem, ou se

outras manifestações ocorrerem (p. ex., eosinofilia, *rash*), o diclofenaco deve ser interrompido. Hepatite pode ocorrer com o uso do diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Recomenda-se cuidado ao utilizar o diclofenaco em pacientes com porfiria hepática, uma vez que pode desencadear um ataque.

Efeitos renais

Como a retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs, incluindo o diclofenaco, um cuidado especial é necessário para os pacientes com função cardíaca ou renal danificadas, histórico de hipertensão, idosos, pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos ou medicamentos que possam impactar significativamente a função renal e nos pacientes com depleção substancial do volume extracelular por qualquer causa, por exemplo, antes ou depois de cirurgia de grande porte (ver “Contraindicações”). Monitorização da função renal é recomendada como medida de precaução ao utilizar o diclofenaco em tais casos. A descontinuação do tratamento é normalmente seguida pela recuperação ao estado pré-tratamento.

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em doses elevadas e de longa duração, podem ser associados com um pequeno aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral). Para minimizar o risco potencial de um evento adverso cardiovascular em pacientes utilizando um AINE, especialmente naqueles com fatores de risco cardiovascular, a menor dose eficaz deve ser utilizada durante o período mais curto possível.

Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco, assim como com outros AINEs, o acompanhamento do hemograma é recomendado.

Como outros AINEs, o diclofenaco pode temporariamente inibir a agregação plaquetária. Os pacientes com deficiência de hemostasia devem ser cuidadosamente monitorizados.

Populações especiais

Codaten® deve ser administrado somente sob cuidadosa avaliação quanto a relação risco-benefício:

- em dependência de opiáceos;
- em casos de inconsciência;
- em situações de pressão cerebral elevada;
- em uso concomitante com inibidores da MAO.

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

Recomenda-se atenção nos idosos pelos principais motivos médicos. Em particular, é recomendado que a dose mínima efetiva seja usada em pacientes idosos frágeis ou com um baixo peso corpóreo.

CYP2D6

Por causa da variabilidade genética do CYP2D6, mesmo as doses terapêuticas de codeína podem levar a um aumento da formação de metabólitos ativos da morfina, levando a sinais clínicos de overdose de morfina (ver “Superdose”). Portanto, no início do tratamento, a reação individual do paciente à medicação deve ser monitorada, para reconhecer rapidamente qualquer superdosagem. Este é particularmente o caso em pacientes idosos, em pacientes com função renal reduzida e aqueles com distúrbios da função respiratória (risco de edema pulmonar).

Interação com outros AINEs

O uso concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 deve ser evitado devido aos efeitos adversos (vide “Interações medicamentosas”).

Dependência

Assim como todos os medicamentos com codeína, com o uso prolongado de Codaten® existe o risco de dependência. Existe também tolerância cruzada a outros opioides.

Havendo dependência de opiáceo anterior (mesmo aqueles em remissão), deve-se contar com recaídas rápidas. Para dependentes de heroína, a codeína é considerada como substância substituta. Dependentes de álcool e sedativos também tendem a abuso e dependência da codeína.

Mascarando sinais de infecções

Assim como outros AINEs, o diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido às suas propriedades farmacodinâmicas.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

Este medicamento pode ocasionalmente causar efeitos nervosos centrais, tais como cansaço, sonolência, tontura e, raramente, também distúrbios visuais. Portanto, em casos individuais, a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas pode ser afetada. Isso é válido para um maior grau em combinação com álcool.

Gravidez e Lactação

Mulheres em idade fértil

Não há dados que sugiram quaisquer recomendações para mulheres em idade fértil.

Gravidez

Codaten® é contraindicado durante a gravidez (ver “Contraindicações”).

A codeína é contraindicada durante a gravidez, uma vez que aumenta significativamente a taxa de malformações, se utilizada no primeiro trimestre da gravidez (deformidades do aparelho respiratório, ligeiro aumento na fissura de lábio e palato). No terceiro trimestre, a terapia com codeína pode levar a sintomas de abstinência no recém-nascido (se a terapia é interrompida antes do nascimento, também no feto).

A codeína também é contraindicada antes ou em caso de risco de parto prematuro, uma vez que atravessa a barreira placentária e pode levar à depressão respiratória no recém-nascido (recém-nascidos são particularmente sensíveis aos opioides).

Não há dados suficientes sobre o uso do diclofenaco em mulheres grávidas. Portanto, o diclofenaco não deve ser utilizado durante os primeiros dois trimestres de gravidez, a menos que o benefício esperado para a mãe ultrapasse os riscos para o feto. Assim como com outros AINEs, o uso do diclofenaco durante o terceiro trimestre da gravidez é contraindicado devido à possibilidade de inércia uterina e/ou fechamento prematuro do canal arterial (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança não clínicos”).

Lactação

Assim como outros AINEs, o diclofenaco passa para o leite materno em pequenas

quantidades. Portanto, o diclofenaco não deve ser administrado durante a amamentação, a fim de evitar os efeitos indesejáveis na criança.

A codeína e seu metabólito morfina são excretados no leite. Geralmente, uma dose única de Codaten® na dose recomendada pode ser administrada durante a amamentação. No entanto, os efeitos adversos no bebê não podem ser excluídos com a repetição do tratamento durante a amamentação. Se a terapia é necessária, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento. Deve ser dada atenção aos efeitos indesejáveis, tais como fraqueza na sucção, sonolência ou letargia, o que pode indicar uma intoxicação por morfina.

Fertilidade

Como com outros AINEs, o uso do diclofenaco sódico pode comprometer a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada de diclofenaco deve ser considerada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações incluem as observadas com Codaten® e/ou outras formas farmacêuticas de diclofenaco.

diclofenaco sódico

Interações observadas a serem consideradas

- *Inibidores potentes do CYP2C9:* recomenda-se cautela na coprescrição de diclofenaco com inibidores potentes do CYP2C9 (tais como voriconazol), uma vez que pode resultar em aumento significativo nas concentrações plasmáticas de pico e exposição ao diclofenaco, devido à inibição do metabolismo do diclofenaco.
- *Lítio:* o uso concomitante de diclofenaco pode aumentar o nível sérico de lítio. É recomendado monitorar o nível sérico de lítio.
- *Digoxina*: o uso concomitante de diclofenado pode aumentar o nível sérico de digoxina. É recomendado monitorar o nível sérico de digoxina.
- *Diuréticos/ anti-hipertensivos:* assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou agentes anti-hipertensivos (p. ex. betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensiva - ECA) podem causar uma

diminuição do efeito anti-hipertensivo. Portanto, a combinação deve ser administrada com atenção e os pacientes, especialmente os idosos, devem ter a pressão sanguínea monitorada periodicamente. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se considerar monitorar a função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente, principalmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao risco aumentado de nefrotoxicidade (ver “Advertências e Precauções”).

- *Ciclosporina:* o efeito dos anti-inflamatórios não-esteroides sobre as prostaglandinas renais pode aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina. Portanto, deve ser administrado em doses menores do que aquelas usadas em pacientes que não recebem ciclosporina.

- *Medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:* Tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem estar associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, o qual deve ser monitorado frequentemente (vide “Advertências e precauções”).

- *Antibacterianos quinolônicos:* têm sido relatados casos isolados de convulsões que possivelmente são decorrentes do uso concomitante de quinolonas e anti-inflamatórios não-esteroidais.

Interações previstas a serem consideradas

- *Outros AINEs e corticosteroides:* a administração concomitante de diclofenaco com outros anti-inflamatórios não-esteroides ou com corticoides pode aumentar o risco de efeitos colaterais no trato gastrintestinal (ver “Advertências e Precauções”).

- *Anticoagulantes e agentes antiplaquetários:* recomenda-se atenção uma vez que a administração concomitante pode aumentar o risco de hemorragia (ver “Advertências e Precauções”). Embora as pesquisas clínicas não apresentem indícios que diclofenaco influencie o efeito de anticoagulantes, existem relatos isolados de aumento do risco de hemorragias com o uso concomitante de diclofenaco e anticoagulantes. Portanto, recomenda-se a monitorização cuidadosa destes pacientes.

- *Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS):* a administração concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo diclofenaco, com ISRS

pode aumentar o risco de hemorragia gastrintestinal (ver “Advertências e Precauções”).

- *Antidiabéticos:* estudos clínicos mostraram que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar seu efeito clínico. Entretanto, em casos isolados foram relatados efeitos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos necessitando alterações na dosagem dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Portanto, recomenda-se um controle da glicemia como medida preventiva na terapia concomitante.

- *Fenitoína:* quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, recomenda-se o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína, devido ao aumento esperado da exposição à fenitoína.

- *Metotrexato:* deve-se ter cautela quando for administrada medicação anti-inflamatória não-esteroide, incluindo diclofenaco em menos de 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração sérica desse fármaco pode se elevar, aumentando assim a sua toxicidade.

Fosfato de codeína

Interações previstas cujo uso concomitante não é recomendado

- *Depressores do SNC:* o uso concomitante de codeína e outros fármacos depressores centrais pode levar a uma potencialização dos efeitos sedativos e depressores respiratórios.

A codeína reduz juntamente com o álcool a capacidade psicomotora mais intensamente do que os componentes isolados.

- *Agonistas/antagonistas opioides*: É possível que ocorra diminuição da eficácia de Codaten® no uso concomitante com agonistas/antagonistas opioides parciais, como por exemplo, buprenorfina ou pentazocina.

- *Antidepressivos (inibidores da monoamina oxidase)***:** a administração concomitante com inibidores da MAO, como por exemplo, tranilcipromina, pode levar ao aumento dos efeitos do sistema nervoso central e outros efeitos indesejáveis de uma forma

imprevisível. Codaten® deve, portanto, ser utilizado duas semanas após o final de qualquer terapia com inibidores da MAO.

Com antidepressivos tricíclicos (imipramina e amitriptilina) e opipramol, a depressão respiratória causada pela codeína pode ser aumentada.

Interações previstas a serem consideradas

- *Enzimas metabólicas:* Pacientes utilizando inibidores das enzimas CYP2D6 e CYP3A4 podem apresentar uma resposta alterada à codeína. Fármacos que são inibidores fortes da O-desmetilação da codeína (CYP2D6), como quinidina, podem diminuir a concentração plasmática dos metabólitos da codeína, morfina e morfina-6-glicuronídeo (vide “Farmacocinética”).

Indutores enzimáticos, como fenobarbital, rifampicina podem induzir enzima metabólicas e assim, reduzir os níveis plasmáticos de codeína. O uso concomitante de medicamentos que induzam preferencialmente a N-desmetilação da codeína (CYP3A4) pode aumentar a concentração plasmática do metabólito inativo norcodeína.

- *Cimetidina:* A cimetidina e outras drogas que influenciam o metabolismo hepático podem aumentar os efeitos de Codaten®. No tratamento com morfina, observou-se inibição da repartição e subsequente aumento da concentração plasmática de morfina. Tal interação não pode ser excluída com codeína.

- *Interações com exames laboratoriais*: A codeína pode causar elevação na amilase e lipase plasmática devido ao potencial em produzir espasmos do esfíncter de Oddi. A determinação dos níveis dessas enzimas pode não ser confiável, por algum tempo após a administração de um agonista opioide.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas a partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de

gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (> 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Os seguintes efeitos indesejáveis incluem aqueles relatados com diclofenaco e/ou codeína:

Tabela 1 – Reações Adversas

Distúrbios no sangue e sistema linfático	
Muito raro:	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e anema aplástica), agranulocitose.
Distúrbio do sistema imunológico	
Raro:	Hipersensibilidade, reação anafilática e anafilactoide (incluindo hipotensão e choque).
Muito raro:	Angiodema (incluindo edema de face).
Distúrbios psiquiátricos	
Muito raro:	Desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbio psicótico.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Cefaleia, tontura. Fadiga.
Raro:	Sonolência.
Muito raro:	Parestesia, diminuição de memória, convulsão, ansiedade, tremor, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.
Distúrbios oculares	
Muito raro:	Comprometimento visual, visão embaçada, diplopia.
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Comum:	Vertigem.
Muito raro:	*Tinnitus*, diminuição da audição.
Distúrbios cardíacos	
Muito raro:	Palpitações, dor no peito, insuficiência cardíaca,

	infarto do miocárdio.
Distúrbios vasculares	
Muito raro:	Hipertensão, vasculite.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Raro:	Asma (incluindo dispneia).
Muito raro:	Pneumonite.
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Náusea, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diminuição do apetite, constipação.
Raro:	Gastrite, hemorragia gastrintestinal, hematêmese, diarreia hemorrágica, melena, úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento ou perfuração). Boca seca.
Muito raro:	Colite (incluindo colite hemorrágica e exacerbação de colite ulcerativa ou doença de *Crohn*), estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.
Distúrbios hepatobiliares	
Comum:	Aumento de transaminase.
Raro:	Hepatite, icterícia, distúrbio hepático.
Muito raro:	Hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum:	*Rash*.
Raro:	Urticária.
Muito raro:	Dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de *Lyell*), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura *Henoch-Schonlein*, prurido.

Distúrbios renais e urinários	
Muito raro:	Insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite intersticial, necrose papilar renal.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Raro:	Edema. A codeína pode aumentar o tônus da musculatura lisa, especialmente em doses individuais acima de 60 mg.
Muito raro:	Ganho de peso.

POSOLOGIA

A dose de Codaten® depende da gravidade da doença. As doses individuais devem ser tomadas com pelo menos 6 horas de intervalo.

Codaten® destina-se ao tratamento de curto prazo (máximo de 2 semanas). O médico prescritor irá decidir sobre a duração do tratamento.

Como recomendação geral, a dose deve ser ajustada individualmente e a menor dose efetiva deve ser administrada pela menor duração possível.

População geral:

Adultos

A dose recomendada é de 1 a 3 comprimidos revestidos por dia (correspondendo a dose diária de 50 a 150 mg de diclofenaco sódico e fosfato de codeína, respectivamente).

A dose máxima diária é 3 comprimidos revestidos de Codaten®, correspondendo a 150 mg de diclofenaco e fosfato de codeína.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Codaten® é contraindicado para crianças e adolescentes (ver “Contraindicações”).

Paciente geriátricos (pacientes com 65 anos ou mais)

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes idosos (vide “Precauções e advertências”).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal. No entanto, doses de manutenção reduzidas ou intervalos prolongados na dose de manutenção podem ser necessários em pacientes em hemodiálise crônica (vide “Precauções e advertências”).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática. No entanto, doses de manutenção reduzidas ou intervalos prolongados na dose de manutenção podem ser necessários em pacientes com insuficiência hepática (vide “Precauções e advertências”).

Método de administração

Os comprimidos devem ser administrados inteiros, com líquido, de preferência antes das refeições, e não devem ser cortados ou mastigados.

A administração do medicamento após as refeições pode levar a uma absorção retardada das substâncias ativas na corrente sanguínea.

SUPERDOSE

Sintomas

Diclofenaco sódico: não existe quadro clínico típico resultante da superdose de diclofenaco. A superdose pode causar sintomas como vômito, hemorragia gastrintestinal, diarreia, tontura, *tinnitus* ou convulsões. No caso de envenenamento significante, insuficiência renal aguda e dano ao fígado são possíveis.

Fosfato de codeína: A característica da superdose é a extrema depressão respiratória. Adicionalmente, os sintomas se assemelham à intoxicação por morfina, alterando de muita sonolência até a imobilidade total e coma, geralmente com miose, muitas vezes com vômitos, cefaleia, retenção de urina e de fezes. Surgem cianose, hipóxia, pele gelada, perda do tônus do músculo esquelético e arreflexia, por vezes bradicardia e queda da pressão arterial, ocasionalmente, sobretudo em crianças, convulsões sem sintomas adicionais.

Terapia para intoxicações

A conduta para envenenamento agudo com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas de suporte e tratamento sintomático, que devem ser dados para complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrintestinal e depressão respiratória.

O carvão ativo deve ser considerado após ingestão de superdose potencialmente tóxica e a descontaminação gástrica (p. ex., vômito, lavagem gástrica) após a ingestão de superdose que ameaça potencialmente a vida.

Medidas especiais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, por sua alta taxa de ligação com proteínas e metabolismo extenso.

O efeito da codeína pode ser neutralizado com antagonistas opiáceos, como p. ex., naloxona.

A naloxona deve ser administrada repetidamente, visto que a duração do efeito da codeína é mais prolongado do que o da naloxona. Quando não for possível administrar naloxona, recomenda-se adotar medidas sintomáticas, especialmente posição lateral deitada, ventilação e tratamento de choque.

A naloxona é administrada em adultos, inicialmente com dose de 0,4 - 2 mg por via intravenosa. Caso não se encontre disponível, pode ser administrado Levallorfan (em casos graves, em adultos, com dose de 2 mg por via intravenosa).

Em pacientes idosos é necessária uma supervisão médica cuidadosa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS - 1.0068.0898

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi – CRF-SP 15.779

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP

CDS 10.02.12

2011-PSB/GLC-0506-s

