



HRL/JRS/DMR/CMC

29 03

**MODIFICA LOS REGISTROS
SANITARIOS DE LOS PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN
CODEÍNA**

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 21.11.2012 003106

VISTO ESTOS ANTECEDENTES:

El informe de fecha 08 de octubre de 2012, del Jefe (s) del Subdepartamento Farmacovigilancia, dirigido a la Jefatura (s) de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), del Instituto de Salud Pública de Chile, por medio del cual da cuenta del riesgo de efectos adversos graves e incluso fatales, con el uso de Codeína en ciertos niños; en base a la siguiente información:

- El comunicado del 15 de Agosto de 2012 emitido por la Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, FDA, que informa casos de niños que han desarrollado efectos adversos graves o fatales después de tomar codeína para el alivio del dolor posterior a una amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño. También que se ha documentado en la literatura médica ^{1,2} tres muertes y un caso de riesgo vital, por depresión respiratoria, todos en niños de dos a cinco años de edad que presentaban una enfermedad hereditaria que afecta la capacidad de metabolizar codeína en morfina, produciendo cantidades de esta última que son riesgosas para la vida o incluso fatales. Todos los niños habían recibido dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis habituales.

1. Ciszkowski C, et al. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361:827-8.

2. Kelly LE, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012;129:e1343-7.

- La información entregada por FDA, sobre personas con variaciones genéticas que aceleran la metabolización de codeína en morfina, siendo por lo tanto más propensos a tener concentraciones plasmáticas más altas de morfina, en algunos casos letales, catalogando a estos individuos como "metabolizadores ultra-rápidos", cuya proporción se estima de 1 a 7 por 100 personas, pero pudiendo ser en algunos grupos étnicos tan alta como 28 por cada 100 personas.

CONSIDERANDO

1.- Que Codeína es un analgésico opioide utilizado para tratar el dolor medio a moderado, y como tal está aprobado en Chile en combinación con paracetamol para el tratamiento sintomático de estados dolorosos moderados a severos.



2.- Que además, como monodroga, está aprobado para el manejo de la tos de cualquier etiología: bronquitis aguda o crónica, faringitis e irritación pleural y como coadyuvante en tratamiento de la tos convulsiva; y en asociación con Fenilefrina y Clorfenamina para el tratamiento de la tos con congestión nasal asociada, debido a resfríos y a infecciones menores de las vías respiratorias.

3.- Que es necesario modificar los folletos de información al paciente y al profesional en todos los productos farmacéuticos que contengan Codeína en su formulación, de modo que adviertan claramente sobre los posibles riesgos de depresión respiratoria en individuos metabolizadores rápidos, principalmente al usarla como analgésico en el manejo del dolor post-operatorio en niños que han sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño, y

TENIENDO PRESENTE

Las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; los artículos 63 y 64º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por Decreto Supremo Nº 03 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y lo dispuesto en la Resolución Exenta Nº 1553 del 13 de julio de 2012 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- DISPÓNESE que la información de seguridad de los folletos de información al paciente y al profesional, de todos los productos farmacéuticos que contengan CODEÍNA, deberán actualizarse de forma que contengan la información que a continuación se indica:

ADVERTENCIAS

- Se ha informado de casos de niños que han desarrollado efectos adversos graves o fatales después de tomar codeína para el alivio del dolor posterior a una amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Se ha documentado en la literatura médica tres muertes y un caso de riesgo vital, por depresión respiratoria, todos en niños de dos a cinco años de edad que presentaban una enfermedad hereditaria que afecta la capacidad de metabolizar codeína en morfina, produciendo cantidades de esta última que son riesgosas para la vida o incluso fatales. Todos los niños habían recibido dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis habituales.
- La codeína es metabolizada por el hígado y convertida en morfina por el sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Algunas personas, que se han denominado "metabolizadores ultra-rápidos", presentan variaciones genéticas que hacen a esta enzima más activa, provocando una conversión más rápida de codeína en morfina. Es por ello que estos individuos están propensos a tener concentraciones plasmáticas más altas de morfina, las que pueden producir dificultad respiratoria que podría ser fatal. De esta forma, el uso de codeína después de una amigdalectomía



y/o adenoidectomía, puede aumentar el riesgo de problemas respiratorios, e incluso de muerte, en niños que son "metabolizadores ultra-rápidos". El número estimado de "metabolizadores ultra-rápidos" es generalmente de 1 a 7 por 100 personas, pero en algunos grupos étnicos puede ser tan alto como 28 por cada 100 personas.

- Los profesionales de la salud deben estar conscientes de los riesgos del uso de codeína en niños, particularmente en aquellos que han sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño. Si se decide prescribir Codeína, ella debe darse a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.
- Debe aconsejarse a los padres y cuidadores que observen somnolencia inusual, confusión, o respiración ruidosa o con dificultad en el niño, que deben dejar de administrar el medicamento y buscar atención médica inmediatamente, ya que esos son signos de sobredosis.
- Las personas que son metabolizadores ultrarrápidos de codeína convierten rápidamente la codeína a morfina, resultando en niveles de morfina superiores a los esperados, aun cuando codeína se prescriba a las dosis autorizadas, por lo que en ellos aumenta el riesgo de depresión respiratoria y/o muerte.

2.- ESTABLÉCESE que los titulares de los registros sanitarios que tienen productos farmacéuticos registrados que contienen CODEÍNA tendrán un plazo de tres meses, a contar de la fecha de publicación de esta resolución en el Diario Oficial, para realizar los cambios dispuestos en los folletos, sin que sea necesario someter a la aprobación de este Instituto esos cambios.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN EL DIARIO OFICIAL Y EN LA PÁGINA WEB DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA



DRA. MARÍA TERESA VALENZUELA BRAVO
DIRECTORA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Distribución

- Subsecretaría de Salud Pública
- Unidad de Farmacia del Ministerio de Salud
- Secretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Direcciones de Servicios de Salud
- Asesorías de Farmacia de Servicios de Salud
- Central de Abastecimiento
- Directores técnicos de establecimientos farmacéuticos
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bloquímicos A.G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica
- ASILFA
- UNFACH
- ANACAF





- CANALAB
- Dirección Instituto de Salud Pública de Chile
- Asesoría Jurídica
- Jefatura ANAMED
- Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias ANAMED
- Subdepartamento de Inspecciones ANAMED
- Subdepartamento de Farmacovigilancia ANAMED
- Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control ANAMED
- Gestión de clientes
- Comunicaciones
- Oficina de Partes