

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolvirán comprimidos  
Dolvirán supositorios

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dolvirán comprimidos

Cada comprimido contiene:

Ácido acetilsalicílico ..... 400 mg  
Fosfato de codeína hemihidrato ..... 9,6 mg  
Cafeína ..... 50 mg

Dolvirán supositorios

Cada supositorio contiene:

Ácido acetilsalicílico ..... 400 mg  
Fosfato de codeína hemihidrato ..... 9,6 mg  
Cafeína ..... 50 mg

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dolvirán comprimidos: Comprimidos redondos de color blanco.  
Dolvirán supositorios: Supositorios de color blanco amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado.

La codeína está indicada en pacientes mayores de 16 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

Estados febriles.

#### 4.2 Posología y forma de administración

No se debe exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

La duración del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

**Dolvirán comprimidos:** Vía oral

Dosis media recomendada:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años: 1 ó 2 comprimidos cada 8 ó 12 horas (2 ó 3 veces al día), cuando sea necesario. No tomar más de 6 comprimidos al día.

Población pediátrica:

Adolescentes menores de 16 años de edad:

No se debe utilizar este medicamento en adolescentes menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la administración de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.

Niños menores de 12 años de edad:

No se debe utilizar codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis (ver epígrafe Advertencias).

Los comprimidos deben tomarse después de las comidas, tragados con un poco de agua o disueltos en medio vaso de agua.

**Dolvirán supositorios:** Vía rectal

Dosis media recomendada:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad: 1 supositorio cada 8 ó 24 horas (de 1 a 3 veces al día), cuando sea necesario. La dosis máxima diaria es de 3 supositorios y se debe dejar un tiempo mínimo de 8 horas entre cada dosis.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis (ver epígrafe Advertencias).

Población pediátrica:

Adolescentes menores de 16 años de edad:

No se debe utilizar este medicamento en adolescentes menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la administración de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.

Niños menores de 12 años de edad:

No se debe utilizar codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

### 4.3 Contraindicaciones

Dolvirán está contraindicado en:

- Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente.
- Pacientes con asma.
- Pacientes con historial de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Pacientes con enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.

- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- Pacientes con hipersensibilidad a la codeína y en afecciones en las que deba evitarse la depresión del centro respiratorio.
- No administrar durante periodos prolongados en presencia de estreñimiento crónico.
- Pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria crónica o afecciones cardíacas.
- Pacientes con trastornos biliares, ya que la codeína como todos los derivados mórficos puede provocar espasmos del esfínter de Oddi.
- Tercer trimestre del embarazo.
- En mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis recomendada.

Si el dolor o la fiebre se mantienen durante más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica.

No se debe ingerir alcohol, ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por el ácido acetilsalicílico.

La utilización del ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,... al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Se recomienda precaución en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneales, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática.

Se debe evitar la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica. Suspender la administración de este medicamento una semana antes de intervenciones quirúrgicas.

No administrar sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

Se desaconseja la administración de sedantes durante el tratamiento.

Los pacientes con afecciones cardíacas, como taquicardia sinusal/extrasístoles, insuficiencia hepática, hipertiroidismo o pacientes con síndrome de ansiedad deben tomar cafeína en dosis más reducidas (no más de 100 mg, equivalentes a dos comprimidos de Dolvirán comprimidos) o preferiblemente bajo vigilancia médica.

Como con todos los medicamentos que contienen codeína, puede desarrollarse dependencia después de una administración prolongada de dosis elevadas de Dolvirán comprimidos, con síndrome de abstinencia si el tratamiento se interrumpe de forma repentina.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible se debe evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Además, este medicamento se debe administrar bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial

#### Metabolismo CYP2D6

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 adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide incluso a las 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 circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia %
Africanos/Etíopes	29 %
Afroamericanos	3,4 % a 6,5 %
Asiáticos	1,2 % a 2 %
Caucásicos	3,6 % a 6,5 %
Griegos	6,0 %
Húngaros	1,9 %
Norte Europeos	1% a 2 %

#### Uso post-operatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte (ver también sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

#### Niños con 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, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

#### Uso por deportistas:

Este medicamento contiene componentes (codeína, cafeína) que pueden establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo, lo que deberá tenerse en cuenta si se administra a deportistas.

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El ácido acetilsalicílico interacciona con:

- **Alcohol etílico, cimetidina y ranitidina:** La toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración conjunta de estas sustancias.
- **Anticoagulantes:** La administración del ácido acetilsalicílico asociada con anticoagulantes como heparina y warfarina incrementa la tendencia al sangrado en los pacientes anticoagulados. Los salicilatos asimismo desplazan los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica.
- **Antiinflamatorios no esteroideos:** La administración conjunta del ácido acetilsalicílico disminuye la tasa de absorción de los siguientes compuestos: indometacina, fenoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, diclofenaco y piroxicam.
- **Corticosteroides:** Puede potenciar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, como ulceración o hemorragia gastrointestinal.
- **Fenitoína:** El ácido acetilsalicílico puede incrementar la fracción libre de la fenitoína a causa del desplazamiento de los receptores proteínicos.
- **Hipoglucemiantes orales o insulina:** Dosis altas de ácido acetilsalicílico pueden aumentar sus efectos. En algunos casos se ha demostrado que la administración del ácido acetilsalicílico incrementa la respuesta hipoglucémica a las sulfonilureas a causa del desplazamiento de los receptores de las proteínas plasmáticas.
- **Metotrexato:** Los salicilatos bloquean la secreción renal tubular y disminuyen la unión a las proteínas del plasma característica de este compuesto. Estos factores incrementan la cantidad del metotrexato activo y, por ende, su toxicidad.
- **Uricosúricos:** Los salicilatos disminuyen el efecto uricosúrico del probenecid y la sulfínpirazona. Asimismo, disminuye la excreción del ácido salicílico a causa del probenecid y la sulfínpirazona, produciendo niveles más altos de ácido salicílico.
- **Vancomicina:** Aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- **Zidovudina:** Aumenta la toxicidad de la zidovudina y del ácido acetilsalicílico.
- **Ácido valproico, sulfonamidas, digoxina, barbitúricos y litio:** El ácido acetilsalicílico puede aumentar los efectos del ácido valproico, sulfonamidas y sus combinaciones y las concentraciones plasmáticas de digoxina, barbitúricos y litio.

La cafeína interacciona con:

- **Disulfiram:** Los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducidas por la cafeína
- **Sedantes y antihistamínicos:** El uso simultáneo con cafeína puede antagonizar los efectos farmacológicos de estas sustancias.
- **Simpaticomiméticos:** El uso simultáneo con cafeína puede potenciar los efectos taicárdicos de fármacos simpaticomiméticos, como la tiroxina.
- **Broncodilatadores adrenérgicos:** Su uso simultáneo con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC y a otros efectos tóxicos aditivos.
- **Mexiletina:** El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína.

- Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción, como las **benzodiazepinas**, las interacciones pueden variar en función del individuo y ser imprevisibles.
- **Anticonceptivos orales y Cimetidina:** Estos fármacos enlentecen la degradación de la cafeína en el hígado.
- **Teofilina:** El uso simultáneo de cafeína reduce la excreción de la teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- El uso simultáneo de **inhibidores girasa** de las sustancias tipo ácido quinoleínico puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.

La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen estimulación del SNC puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.

La codeína interacciona con:

- **Fármacos depresores del SNC** (sedantes y somníferos, antihistamínicos, b-bloqueantes, reserpina, neurolépticos tipo fenotiazina) y **alcohol**, produciendo un aumento de los efectos sedantes centrales de la codeína. El uso concomitante con **antidepresivos tricíclicos** puede producir depresión respiratoria. El uso concomitante con **inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** puede producir estados de excitación, sudoración, rigidez muscular e hipotensión.
- **Agonistas-antagonistas morfínicos** (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

### **Interacciones con pruebas de diagnóstico:**

#### Acido acetilsalicílico:

El ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

#### **1) Sangre:**

- *Aumento biológico de:*
  - Transaminasas (ALT y AST)
  - Fosfatasa alcalina
  - Amoníaco
  - Bilirrubina
  - Colesterol
  - Creatininfosfokinasa (CPK)
  - Creatinina
  - Digoxina
  - Tiroxina libre (T4)
  - Globulina de unión de la tiroxina
  - Lactato deshidrogenasa (LDH)
  - Triglicéridos
  - Acido úrico
  - Acido valproico
- *Reducción biológica de:*
  - T4 libre
  - Hormona estimuladora del tiroides (TSH)
  - Hormona liberadora de tiotropina (TRH)
  - T3 libre
  - Glucosa
  - Fenitoína

- Triglicéridos
- Acido úrico
- Aclaramiento de creatinina
  
- *Interferencia analítica de:*
  - Aumento: Glucosa, paracetamol y proteínas totales
  - Reducción: Transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.

## 2) Orina:

- Reducción biológica de estriol
  
- *Interferencia analítica:*
  - -Reducción: Ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria.

El uso de salicilatos en los 3 primeros meses del embarazo se ha asociado en varios estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de malformaciones (paladar hendido, malformaciones cardiacas). Con dosis terapéuticas normales, este riesgo parece ser bajo.

Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Esta contraindicado su uso en el tercer trimestre del embarazo. Su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver sección 5.3).

La cafeína y la codeína atraviesan la barrera placentaria. La cafeína alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

### Lactancia

El ácido acetilsalicílico y la cafeína se excretan en la leche materna. El niño lactante ingiere una cantidad pequeña después de una dosis única.

No se debe utilizar codeína durante la lactancia (ver sección 4.3).

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 puedan afectar al bebé lactante. 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 bebe, que pueden ser mortales.

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

Dolvirán puede alterar notablemente la velocidad de reacción hasta el extremo de reducir la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria, sobre todo cuando se usa en combinación con alcohol o con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central.

La cafeína no compensa los efectos adversos del alcohol sobre el rendimiento y, en casos aislados, existe riesgo de absorción acelerada de alcohol.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Ácido acetilsalicílico

Los efectos adversos en la mayor parte de los casos, son una consecuencia del mecanismo de su acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Los efectos adversos más característicos son:

Trastornos gastrointestinales:	<i>Frecuentes (1-9%):</i> úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.
Trastornos respiratorios:	<i>Frecuentes (1-9%):</i> espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	<i>Frecuentes (1-9%):</i> urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.
Trastornos de la sangre y sistema linfático:	<i>Frecuentes (1-9%):</i> hipoprotrombinemia (con dosis altas).
Trastornos generales:	<i>Poco frecuentes (&lt;1%):</i> síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver Apdo. 4.3).
Trastornos hepatobiliares:	<i>Poco frecuentes (&lt;1%):</i> hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- Trastornos generales:	cefalea
- Trastornos del sistema nervioso:	mareos
- Trastornos psiquiátricos:	confusión
- Trastornos del oído y del laberinto:	tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	sudoración
- Trastornos renales y urinarios:	insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

##### Codeína



Las reacciones adversas debidas a codeína son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:	<i>Raras &lt; 0.1%:</i> Malestar, somnolencia <i>Muy raras &lt;0.01%:</i> Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre.
Trastornos de la sangre y sistema linfático:	<i>Muy raras &lt;0.01%:</i> Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
Trastornos gastrointestinales:	<i>Raras, &lt; 0.1%:</i> Estreñimiento, náuseas <i>Muy rara, &lt;0.01%:</i> Ictericia.
Trastornos del metabolismo	<i>Muy raras, &lt;0.01%:</i> Hipoglucemia

### Cafeína

Las reacciones adversas de la cafeína se deben a la estimulación del SNC, e incluyen nerviosismo, desasosiego o irritación gastrointestinal. Estas reacciones adversas dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos especialmente sensibles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente, molestias gastrointestinales.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas se debe interrumpir el tratamiento.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

### **Sobredosificación de ácido acetilsalicílico:**

Diagnóstico: Los síntomas del salicilismo -náuseas, vómitos, campanilleo, sordera, sudores, vasodilatación e hiperventilación, cefalea, visión borrosa y ocasionalmente diarrea- son indicios de sobredosis. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del compuesto. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Son comunes las alteraciones en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. La estimulación de la respiración produce hiperventilación y alcalosis respiratoria. La fosforilación oxidativa deteriorada produce acidosis metabólica.

En el cuadro de intoxicación por salicilatos ocurren hasta cierto grado los dos síntomas, pero tiende a predominar el componente metabólico en los niños hasta los 4 años, mientras que en los niños mayores y adultos es más común la alcalosis respiratoria.

Son indicios de intoxicación aguda trastornos neurológicos, tales como la confusión, delirio, convulsiones y coma.

Signos de salicilismo aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de salicilato sobrepasan 300 mg/l. Se necesitan medidas de apoyo para adultos con concentraciones plasmáticas de salicilato de más de 500 mg/l y para niños cuando las concentraciones sobrepasan 300 mg/l.

Medidas terapéuticas y de apoyo: No hay antídoto contra la intoxicación por salicilatos. En el caso de una supuesta sobredosis, el paciente debe mantenerse bajo observación durante por lo menos 24 horas, puesto que durante varias horas pueden no ponerse en evidencia los síntomas y niveles de salicilato en sangre. Se trata la sobredosis con lavado gástrico, diuresis alcalina forzada y terapia de apoyo. Puede precisarse la restauración del equilibrio ácido-base junto con hemodiálisis, en los casos agudos.

#### **Sobredosificación de *codeína*:**

Diagnóstico: Los síntomas de la sobredosificación aguda de la codeína incluyen somnolencia, enrojecimiento de la piel, miosis, vómitos, prurito, ataxia, cefalalgia, inflamación de la piel, retención de orina y heces, y depresión respiratoria que puede derivar en paro respiratorio, lo cual puede ocurrir después de un periodo de latencia de varias horas. Es un hecho reconocido que 0,5-1,0 g de codeína (equivalentes a 7-14 mg/kg de peso corporal) pueden causar la muerte en adultos.

#### **Sobredosificación de *cafeína*:**

Diagnóstico: Los síntomas en caso de sobredosificación de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### *Ácido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El efecto analgésico del ácido acetilsalicílico se realiza periféricamente a causa de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, lo que impide la estimulación de los receptores del dolor por la bradiquinina y otras sustancias. Asimismo, en el alivio del dolor son posibles efectos centrales sobre el hipotálamo.

El efecto antipirético parece ser debido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, aunque los núcleos del hipotálamo tienen un papel significativo en el control de estos mecanismos periféricos.

El ácido acetilsalicílico inhibe la formación del tromboxano A<sub>2</sub>, por la acetilación de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Este efecto antiagregante es irreversible durante la vida de las plaquetas.

#### *Cafeína*

La cafeína es básicamente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitorio de la adenosina en el SNC. La cafeína mitiga los síntomas de cansancio y favorece la motivación psíquica y la capacidad mental. Los efectos directos de la cafeína se deben a un aumento de la tonicidad y de la resistencia de los vasos sanguíneos cerebrales y una disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo que, en determinados tipos de cefalea, puede contribuir a aliviar el dolor.

#### *Codeína*

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opioides  $\mu$ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el efecto analgésico se debe a su conversión a morfina. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los principios activos de Dolvirán son el ácido acetilsalicílico, codeína y cafeína.

### *Ácido acetilsalicílico*

- Absorción: La absorción es generalmente rápida y completa tras la administración oral. El alimento disminuye la velocidad pero no el grado de absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza, generalmente de 1 a 2 horas con dosis únicas.
- Distribución: El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se unen parcialmente con las proteínas séricas, y principalmente con la albúmina. El valor normal de la unión a las proteínas del ácido salicílico es del 80 al 90%, administrado en concentraciones plasmáticas terapéuticas. El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se distribuyen en el fluido sinovial, el sistema nervioso central y la saliva. El ácido salicílico cruza fácilmente la placenta, y a dosis altas, pasa a la leche materna.
- Metabolismo-Excreción: El ácido acetilsalicílico se convierte rápidamente en ácido salicílico, con una vida media de 15-20 minutos, independientemente de la dosis. El ácido salicílico se excreta parcialmente inalterado, y se metaboliza parcialmente en conjugación con la glicina y el ácido glucurónico, y por oxidación. La tasa de formación de los metabolitos de la glicina y del ácido glucurónico es saturable. La vida media del ácido salicílico depende de la dosis. Se lleva a cabo la excreción renal del ácido salicílico y sus metabolitos por filtración glomerular y secreción tubular.
- Efectos según la edad: No existe ninguna diferencia significativa entre la farmacocinética observada en los ancianos y los adultos jóvenes.

La *cafeína* se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (vida media de absorción de 2-13 minutos). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos es de 50 a 75 minutos y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual). La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 25-36%. Se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina por vía renal como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%; la cafeína inalterada también se excreta en la orina en no más de un 2%.

La *codeína* se une a las proteínas plasmáticas como máximo en un 30%. La vida media de la eliminación plasmática es de 2-4 horas. En vista de la rápida eliminación de la sustancia, no se espera acumulación con la administración de dosis terapéuticas. La codeína se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. La eliminación de la codeína es pues principalmente por vía renal y el 90% de la dosis oral se excreta durante las 24 horas posteriores a la administración. Los productos excretados por la orina consisten en codeína libre y en su derivado glucurónido-conjugado (alrededor del 70%), norcodeína libre y conjugada (alrededor del 10%), morfina libre y conjugada (alrededor del 10%), normorfina (4%) e hidrocodona (1%). El resto de la dosis se excreta por las heces.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En algunos estudios de reproducción en animales con ácido acetilsalicílico se ha observado un incremento en las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas en los antiinflamatorios no esteroideos.

Aunque no se han descrito fenómenos teratogénicos en humanos, algunos estudios en animales revelan una posible inducción de malformaciones congénitas y retrasos de osificación con la codeína. En experimentos con animales, ninguno de los componentes de esta especialidad demuestra signos de potencial carcinogénico. Los largos años de experiencia en personas, incluso en aplicaciones a largo plazo, hablan claramente en contra de dicho riesgo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Dolvirán comprimidos:

Almidón de maíz, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Dolvirán supositorios:

Glicéridos semisintéticos sólidos.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Periodo de validez**

Dolvirán comprimidos: 24 meses.

Dolvirán supositorios: 3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Dolvirán comprimidos:

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original.

Dolvirán supositorios:

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

La especialidad Dolvirán comprimidos se envasa en blisters de PVC/PVDC/Al. Cada envase contiene 20 comprimidos.

La especialidad Dolvirán supositorios se envasa en alvéolos de PVC/PE (cloruro de polivinilo/polietileno). Cada envase contiene 10 supositorios.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se recomienda extraer el preparado del envase, comprimido o supositorio, inmediatamente antes de su administración.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dolvirán comprimidos, nº reg 16.657

Dolvirán supositorios, nº reg 22.515

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Dolvirán comprimidos:

Fecha de la primera autorización: Febrero 1952

Fecha de la última revalidación quinquenal: Julio 2006

Dolvirán supositorios:

Fecha de la primera autorización: Diciembre 1954

Fecha de la última revalidación quinquenal: Julio 2002

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2015