

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolvirán 400 mg//9,6 mg/ 50 mg supositorios

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada supositorio contiene:

Ácido acetilsalicílico 400 mg

Codeína fosfato hemihidrato 9,6 mg (equivalente a 7,34 mg de codeína)

Cafeína 50 mg

Excipientes con efecto conocido:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Supositorio

Supositorios de color blanco amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados.

La codeína está indicada en adultos y adolescentes 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).

#### 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

#### Posología

Adultos y mayores de 16 años:

1 supositorio de 1 a 3 veces al día. La dosis máxima diaria es de 3 supositorios y debe dejarse un tiempo mínimo entre cada dosis de 8 horas.

## 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 sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)

## Forma de administración

### Vía rectal

Tras sacar el supositorio del envase, introdúzcalo profundamente en el recto. Debe usarse el supositorio completo. No fraccionar los supositorios antes de su administración.

Reprima la evacuación lo máximo posible con el fin de que el medicamento pueda ejercer su acción.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, fosfato de codeína, cafeína, o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente.
- Pacientes con asma.
- 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.
- Adolescentes y 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 amigdalectomía 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 se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica.

No debe ingerirse 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 en edad avanzada, 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.

#### Riesgo por el uso concomitante de sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de este medicamento y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos sedantes debe reservarse para los pacientes para los que no son posibles otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir este medicamento concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben someterse a un control para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas (véase la sección 4.5).

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 supositorios de Dolvirán) 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 este medicamento, 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 de edad avanzada 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 %

#### Población pediátrica

##### Uso post-operatorio en niños

Existen informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras amigdalectomía 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.

#### 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 sulfpirazona. Asimismo, disminuye la excreción del ácido salicílico a causa del probenecid y la sulfpirazona, 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.
- Metamizol puede reducir el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, esta combinación se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

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 taquicárdicos 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 monoaminooxidasa (IMAO) puede producir estados de excitación, sudoración, rigidez muscular e hipotensión.
- Agonistas-antagonistas morfinicos (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Medicamentos sedantes como las benzodiacepinas y medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo del SNC aditivo. La dosis y duración del uso concomitante de estos medicamentos deben limitarse (véase la sección 4.4).

### **Interacciones con pruebas analíticas:**

#### 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 tirotrópina (TRH)
- T3 libre
- Glucosa
- Fenitoína
- Triglicéridos
- Ácido 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 estríol

- *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 cardíacas). 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.

Está 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* también 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 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 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 lactante, que pueden ser mortales.

### Fertilidad

El ácido acetil salicílico inhibe la síntesis de prostaglandinas, pudiendo causar una alteración de la fertilidad por un efecto en la ovulación. El efecto es reversible tras la retirada del medicamento.

### **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.

La 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 si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se agrupan según la clasificación de órganos y sistemas. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ )
- Raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ )
- Muy raras ( $<1 / 10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### Lista tabulada de reacciones adversas

MedDRA Clase órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Ácido acetilsalicílico	Codeína	Cafeína



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Sangrado como sangrado nasal, sangrado gingival, equimosis o sangrado en el tracto urogenital con una posible prolongación del tiempo de coagulación. **</p> <p>Hemorragia gastrointestinal presente (hematemesis, melena) u oculta, que puede conducir a una anemia con deficiencia de hierro (más común a dosis más altas), hipoprotrombinemia (con dosis altas).</p>	Frecuentes	-	-
	Sangrado intracraneal, sangre en la orina	Poco frecuente	-	-
	Sangrado grave, como hemorragia cerebral, particularmente en pacientes con presión arterial alta no compensada y / o tratamiento concomitante con anticoagulantes, que pueden ser potencialmente mortales en casos individuales, granulocitosis y anemia aplásica	Raras	-	-
	Hemólisis en pacientes con deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.	Frecuencia no conocida	-	-
	Trombocitopenia	Raras	Muy raras	-
	Anemia hemolítica	Frecuencia no conocida	Muy raras	-
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Reacciones de hipersensibilidad de la piel, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular, especialmente en pacientes con asma. Los posibles síntomas son: presión arterial baja, ataques de disnea, rinitis, congestión nasal, shock anafiláctico o edema de Quincke.</p>	Raras	-	-

	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.	-	Muy raras	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Muy rara	Muy	-
	Reducción de la excreción de ácido úrico que conduce a ataques de gota en pacientes susceptibles	Muy rara	-	-
Trastornos psiquiátricos	Confusión mental*	Rara	-	-
	Nerviosismo, inquietud, insomnio	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*, dolor de cabeza	Raras	-	-
	Vértigo	Frecuencia no conocida	-	-
	Somnolencia	-	Muy raras	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos*	Rara	-	-
	Capacidad reducida de oír*	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos cardíacos	Taquicardia	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo, disnea y rinitis.	Frecuente	-	-
	Ataques de asma.	Raras	-	-
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, vómitos, pérdida de sangre menor del tracto gastrointestinal (microsangrado), dolor abdominal, diarrea.	Frecuente	-	-
	Náusea	Frecuente	Rara	-
	Estreñimiento	-	Rara	-

	Úlceras gastrointestinales, que en casos muy raros pueden provocar perforación, hemorragia gastrointestinal. La anemia por deficiencia de hierro debido a pérdidas de sangre oculta del tracto gastrointestinal puede ocurrir después del uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico 100 mg, Inflamación gastrointestinal	Poco frecuentes	-	-
	Irritación del tracto gastrointestinal, molestia abdominal	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Valores elevados de la función hepática	Muy raras	-	-
	Insuficiencia hepática, hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil), Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver sección. 4.3).	Poco frecuente	-	-
	Ictericia	-	Muy	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción y angioedema	Frecuente	-	-
	Reacciones cutáneas	Poco frecuente	-	-
	Síndrome de Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell, púrpura, eritema nodoso y eritema multiforme	Raras	-	-
	Sudoración*	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos renales y urinarios	Función renal alterada, insuficiencia renal aguda*	Muy raras	-	-
	Nefritis intersticial aguda*	Frecuencia no conocida		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Menorragia	Raras	-	-

Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Malestar	-	Raras	-
	Fiebre	-	Muy raras	-

\* Pueden aparecer con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados.

\*\* Los síntomas pueden persistir durante un periodo de 4-8 días tras la interrupción del tratamiento con ácido acetilsalicílico. Como resultado puede haber un incremento del riesgo de hemorragia durante operaciones quirúrgicas.

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

Las reacciones adversas de la cafeína se deben a la estimulación del S.N.C. 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.

#### **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**

##### **Sobredosis de ácido acetilsalicílico:**

Con dosis de más de 100 mg/kg/día durante más de dos días puede producir salicilismo.

##### Toxicidad crónica

Puede ser insidiosa ya que los signos y síntomas no son específicos. La intoxicación ligera por salicilatos o salicilismo normalmente aparece tras el uso repetido de grandes dosis. Los síntomas de sobreintoxicación son: mareos, vértigos, zumbido de oídos, náuseas, vómitos, sordera, sudores, dolores de cabeza y confusión, vasodilatación e hiperventilación, visión borrosa, y ocasionalmente diarrea. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del principio activo. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Los síntomas de la toxicidad crónica pueden ser controlados reduciendo la dosis.

El zumbido en los oídos suele ocurrir a concentraciones plasmáticas de 150 a 300 microgramos/ml. Efectos adversos más serios aparecen a concentraciones por encima de 300 microgramos/ml.

##### Toxicidad aguda

La característica principal de la toxicidad aguda es la alteración en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. La presentación más común para los niños es la acidosis metabólica. 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.

La severidad de la intoxicación no se puede estimar solamente con la concentración en el plasma. La absorción del ácido acetilsalicílico puede verse disminuida debido a un enlentecimiento del vaciado gástrico, formación de cálculos en el estómago, o como resultado de la ingesta de preparaciones recubiertas entéricas.

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.

#### Medidas terapéuticas y de apoyo:

Se necesitan medidas de apoyo para adultos con concentraciones plasmáticas de salicilato de más de 500 microgramos/l (0.5 mg/l) y para niños cuando las concentraciones sobrepasan 300 microgramos/l (0.3 mg/l).

La intoxicación por la administración de ácido acetilsalicílico es determinado por su extensión, etapa y síntomas clínicos y de acuerdo con las técnicas estándares de sobredosis. 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.

Debido a la complejidad de los efectos patológicos de la intoxicación por salicilatos, los síntomas y los signos de la intoxicación pueden incluir:

<i>SEÑALES Y SÍNTOMAS</i>	<i>EFFECTOS</i>	<i>MEDIDAS TERAPÉUTICAS</i>
<i>INTOXICACIÓN LIGERA A MODERADA</i>		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada.
Taquipnea, hiperventilación, alcalosis respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Administración de fluidos y electrolitos
Diaforesis		
Náuseas, vómitos		
<i>INTOXICACIÓN DE MODERADA A SEVERA</i>		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada, hemodiálisis en casos severos.
Alcalosis respiratoria con acidosis metabólica compensatoria.	Acidemia, aciduria	Administración de fluidos y electrolitos
Hiperpirexia		Administración de fluidos y electrolitos

Respiratorio: ámbito desde hiperventilación, edema pulmonar no cardiológico hasta dificultad respiratoria, asfixia		
Cardiovascular: desde disarritmias, hipotensión hasta dificultad cardiovascular	Por ejemplo, presión sanguínea, alteración de la ECG	
Pérdida de fluidos y electrolitos: deshidratación, oliguria hasta fallo renal.	Por ejemplo, hipercalcemia, hipernatremia, hiponatremia, alteración de la función renal.	Administración de fluidos y electrolitos
Disfunción del metabolismo de la glucosa, cetosis	Hiperglucemia, hipoglucemia (especialmente en niños)  Aumento de los niveles de acetona	
Tinnitus, sordera		
Gastrointestinales: sangrado gastrointestinal		
Hematológicos: desde inhibición plaquetaria hasta coagulopatía.	Por ejemplo: hipoprotrombinemia, prolongación de la PT	
Neurológicos: encefalopatía tóxica, depresión SNC con manifestaciones que van desde el letargo, confusión hasta coma y ataques de apoplejía.		

### Sobredosis de codeína:

**Diagnóstico:** Los síntomas de la sobredosificación aguda de la codeína puede producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos somnolencia, cefalea, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos 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.

En estos casos se realizará un tratamiento sintomático y, si se cree necesario, lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria se administrará naloxona.

### Sobredosis de cafeína:

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

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína es principalmente sintomático y de mantenimiento.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: N02AJ07 Opioides combinados con otros analgésicos; Codeína y Acido Acetilsalicílico

#### 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

#### **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. La absorción tras administración por vía rectal es comparable a la absorción por vía oral.
- **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 pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes.

La **cafeína** se absorbe bien tras su administración oral y rectal (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 biodisponibilidad de la **codeína** tras administración por vía rectal es comparable a la observada tras administración por vía oral; aunque la absorción es ligeramente más lenta en comparación con la vía oral. 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

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repersución en el uso clínico fueron las siguientes:

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 inhibitoria 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 este medicamento 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

Glicéridos semisintéticos sólidos (Massa Estarinum 299).

### 6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

### 6.3. Periodo de validez

3 años



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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en su embalaje original

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

Los supositorios se envasan en alveolos 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 supositorio del envase, inmediatamente antes de su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **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**

22.515

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

Primera autorización: 01/12/1954  
Renovación de la autorización: 01/07/2007

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

Julio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>