

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saridon 250 mg/150 mg/50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 250 mg de paracetamol, 150 mg de propifenazona y 50 mg de cafeína.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son redondos de color blanco con la palabra Saridon en una de las caras y una ranura en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados y estados febriles en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis media recomendada es:

Adultos: Administrar de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas (4 a 6 veces al día), según necesidad. No se excederá de 6 comprimidos (equivalente a 1500 mg paracetamol/900 mg de propifenazona) en 24 horas.

No se excederá de 3 g de paracetamol cada 24 horas (ver sección 4.4).

Usar la dosis menor que sea efectiva en el control de los síntomas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática y los pacientes mayores de 65 años: En caso de insuficiencia renal leve o moderada se recomienda reducir la dosis (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). El uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves (Ver sección 4.3).

Población pediátrica: No se recomienda administrar a niños ni a adolescentes (menores de 18 años).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tomar enteros, partidos o triturados con un vaso de agua. Tomar el medicamento preferentemente con las comidas o con algún alimento, principalmente si se notan molestias digestivas.

Con la toma concomitante de paracetamol y alimentos el tiempo de absorción del paracetamol aumenta, debido a que los alimentos disminuyen la motilidad y el tiempo de tránsito gastrointestinal. Para un alivio

rápido del dolor, tomar el medicamento sin comida, especialmente si ésta presenta un alto contenido de carbohidratos.

La administración concomitante del medicamento con alimentos y bebidas no afecta la eficacia del mismo.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días en adultos y 3 días en adolescentes, la fiebre durante más de 3 días, o bien empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

Para el dolor de garganta no se debe administrar más de 2 días seguidos, sin evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, a la propifenazona, metamizol, fenilbutazona u otras pirazolonas (que incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna pirazolona), a la cafeína (o derivados de ésta, aminofilina, teofilina, ...) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca graves
- Hipertensión grave no controlada
- Úlcera gastroduodenal activa
- Enfermedades metabólicas como la porfiria (riesgo de provocar un ataque de porfiria) y el déficit congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa ((riesgo de hemólisis) síntoma anemia hemolítica). En caso de discrasias/alteraciones sanguíneas (granulocitopenia, agranulocitosis) pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético,
- En aquellos pacientes con historial previo de hipersensibilidad (rinitis, asma, angioedema o urticaria) al ácido acetilsalicílico o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6) debido a falta de datos/estudios sobre propifenazona
- No se recomienda el uso prolongado y frecuente de este medicamento
- El tratamiento debe suspenderse inmediatamente y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) en caso de que el paciente experimente algún episodio de fiebre o úlcera bucal, ya que pueden ser los síntomas iniciales de una granulocitopenia.
- En casos muy raros se han notificado reacciones cutáneas graves. En caso de enrojecimiento de la piel, erupción, ampollas o descamación se debe interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente a un médico (ver sección 4.8).
- Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros medicamentos que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.
- Este medicamento no debe administrarse a dosis más elevadas o durante un periodo de tiempo mayor que los recomendados en la sección 4.2, ya que puede producir daño hepático (ver sección 4.9). Las condiciones que acentúan la hepatotoxicidad oxidativa y la disminución de la reserva de glutatión hepática como, la deshidratación, malnutrición crónica o pacientes con síndrome de Gylbert así como el uso concomitante de una variedad de medicamentos (ver sección 4.5), alcoholismo, sepsis o diabetes mellitus, puede llevar a un riesgo aumentado de la toxicidad hepática al paracetamol a dosis terapéuticas.
- Se debe evitar el uso concomitante de este medicamento mientras se está en tratamiento con otros medicamentos, especialmente si se está en tratamiento con otros AINEs o paracetamol ya que puede producir una elevación de los parámetros de la función hepática, toxicidad gastrointestinal y riesgo de fallo renal (nefropatía analgésica) con daño renal permanente.
- Se recomienda limitar el consumo de cafeína en la dieta durante el tratamiento.

- Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Este medicamento debe administrarse con precaución y bajo control médico en las siguientes situaciones

- Pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con insuficiencia renal o hepática y pacientes mayores de 65 años (en estos casos, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos). Estos pacientes deben consultar al médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento ya que puede ser necesario un ajuste de la dosis. En estos pacientes conviene controlar periódicamente los parámetros clínicos y de laboratorio.
- La administración de paracetamol en pacientes que sufren el síndrome de Gylbert puede llevar a un aumento de la hiperbilirrubinemia y a los síntomas clínicos de la misma como ictericia.
- Pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,...- al día) ya que por su contenido en Paracetamol y Propifenazona puede aumentar el riesgo de producir daño hepático y hemorragia gástrica.
- En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud.

No se recomienda su uso:

- en pacientes con alteraciones psíquicas que cursen con excitación nerviosa y epilepsia, ya que la cafeína puede aumentar el riesgo de aparición de convulsiones.
- en pacientes con hipertensión, con hiperfunción tiroidea y en aquéllos con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis por su contenido en cafeína...
- En pacientes de riesgo o que han manifestado alteraciones gastrointestinales debidas al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- En pacientes asmáticos o con afecciones crónicas obstructivas de las vías respiratorias ya que el uso de este medicamento comporta un aumento del riesgo de sufrir una crisis aguda.

Población pediátrica:

No se recomienda administrar a niños ni a adolescentes (menores de 18 años).

Interferencias con pruebas analíticas:

Debidas a Paracetamol

- El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.
- La administración de dosis terapéuticas de paracetamol puede producir un aumento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT).

Debidas a Cafeína

- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas, lo cual puede producir un falso positivo en el diagnóstico del feocromocitoma o del neuroblastoma. Se debe prohibir la toma de cafeína durante las pruebas para diagnosticar estas enfermedades.
- Pacientes diabéticos, ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre
- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Entre las interacciones potencialmente más relevantes de este medicamento pueden citarse las siguientes, debidas a su contenido en Paracetamol y Propifenazona

Interacciones con Paracetamol

El paracetamol es metabolizado intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta de paracetamol con potentes inductores enzimáticos del hígado (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad incluso tras la toma de dosis de paracetamol que de cualquier otra forma serían inofensivas. Esto es especialmente importante cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol

- **Anticolinérgicos (propanetelina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** puede producir una potenciación del efecto anticoagulante
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona, carbamazepina):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático. Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se esté en tratamiento con anticonvulsivantes.
- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados.
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de la lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Zidovudina (AZT):** El uso simultáneo con paracetamol aumenta el riesgo de disminuir el nivel de glóbulos blancos (neutropenia). Por lo tanto el paracetamol no debe ser administrado junto con AZT, excepto bajo indicación médica.
- **Tropisetron y granisetron, antagonistas del tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina:** la administración de estos medicamentos puede inhibir el efecto analgésico del paracetamol debido a una interacción farmacodinámica entre ambos.
- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacciones con Propifenazona

- No administrar propifenazona a personas en tratamiento con **medicamentos susceptibles de modificar la fórmula sanguínea (antimaláricos, antitiroideos, sulfonamidas, etc.).**

- La propifenazona puede aumentar los efectos de los **anticoagulantes orales**
- El uso concomitante con otros **AINEs, corticosteroides, antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** puede aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales
- **Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA o los betabloqueantes) y diuréticos**: los AINEs pueden reducir la eficacia de antihipertensivos y diuréticos. El tratamiento simultáneo con AINEs puede aumentar el riesgo de toxicidad renal.
- La propifenazona puede potenciar la acción de los **depresores del SNC (como antihistamínicos)**.

Interacciones con Cafeína

- **Anticonceptivos orales**: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.
- **Antihistamínicos**: La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos.
- **Antiinfecciosos**: El uso simultáneo con antiinfecciosos de tipo quinolonas (por ejemplo: ácido pipemídico, ciprofloxacino, etc.) puede retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.
- **Barbitúricos**: El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- 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, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- **Broncodilatadores adrenérgicos**: El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.
- **Calcio**: El uso concomitante de elevadas cantidades de cafeína puede inhibir la absorción del Calcio.
- **Cimetidina**: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.
- **Citocromo P450 1A2 (CYP1A2)**: La cafeína puede interactuar con medicamentos que son sustratos del enzima CYP1A2, ya que este enzima interviene en el metabolismo de la cafeína.
- El **disulfiram** se debe evitar la utilización concomitante de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.
- La **eritromicina** puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.
- **Fenitoína**: El tratamiento concomitante con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto.
- **Medicamentos que contienen Hierro**: La cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- **Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)**: El uso simultáneo con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona, linezolidina, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- El uso simultáneo con **litio** aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- La **mexiletina** puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.
- **Simpaticomiméticos**: La cafeína actúa sinérgicamente con simpaticomiméticos, tiroxina, etc sobre el cronotropismo cardiaco pudiendo aumentar el riesgo de aparición de taquicardia.
- **Tabaco**: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.
- Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiazepinas, clozapina) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.
- La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Paracetamol

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible. No se recomienda el uso de paracetamol en combinación con otros medicamentos durante el embarazo, ya que su seguridad en estas condiciones no ha sido demostrada.

Propifenazona

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En los animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas provoca un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación, así como de la letalidad embrionaria. Además, se ha notificado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogenético.

Los comprimidos de Saridon contienen propifenazona, un antiinflamatorio no esteroide (AINE).

A partir de la semana 20 de embarazo, la toma de este medicamento puede causar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestres de la gestación, Saridon no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Saridon una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Se deberá considerar realizar un seguimiento prenatal para controlar la presencia de oligohidramnios y la constricción del conducto arterioso después de la exposición a Saridon durante varios días a partir de la semana 20 de gestación. El tratamiento deberá interrumpirse si se detectan oligohidramnios o una constricción del conducto arterioso.

Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal (ver arriba);

y a la madre y al niño, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Saridon está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3 y 5.3).

Cafeína

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día. Los estudios con cafeína no han identificado una asociación entre malformaciones congénitas y el consumo de la cafeína por la madre en humanos. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Paracetamol

El paracetamol se excreta por la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. El Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 microgramos/ml (de 66,2 a 99,3 micromoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado *paracetamol* ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

Propifenazona

Dado que la propifenazona pasa a la leche materna y no se dispone de estudios y datos de seguridad, se recomienda no administrarla durante la lactancia.

Cafeína

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%. En algunas ocasiones, y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

Fertilidad

Paracetamol

Existe cierta evidencia que demuestra que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden provocar una disminución de la fertilidad de la mujer por un efecto en la ovulación el cual es reversible tras la retirada del tratamiento. Debido a que se cree que el paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas es posible que pueda afectar a la fertilidad, a pesar de no estar demostrado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se recomienda observar la respuesta a la medicación porque en algunos casos se ha producido somnolencia o mareos a las dosis recomendadas, por lo que, si así fuera, el paciente debe abstenerse de conducir y manejar maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas

Debidas al Paracetamol:

Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

En muy raros casos se han notificado reacciones cutáneas graves.

Frecuencia	Trastorno	Efectos adversos
Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Trastornos vasculares:	Hipotensión
	Trastornos hepatobiliares:	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Malestar
Muy raras ($< 1/10.000$)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares:	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase sección 4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Reacciones cutáneas graves.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia púrpura y pancitopenia
	Trastornos del sistema nervioso:	Vértigo y somnolencia.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Broncoespasmo y asma incluyendo el síndrome de asma analgésico.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Edema y angioedema alérgico, erupciones,
	Trastornos hepatobiliares:	Insuficiencia hepática, hepatitis, fallo hepático dependiente de la dosis, necrosis hepática (incluyendo resultados letales).
	Trastornos renales y urinarios:	Daño renal especialmente en casos de sobredosis.

Debidas a la Propifenazona:

No suelen observarse reacciones adversas a las dosis recomendadas.

- Trastornos gastrointestinales: Frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) se han detectado náuseas y vómitos y con frecuencia no conocida mareos molestias de estómago, diarrea y dolor abdominal.
- Trastornos del sistema inmunológico: en sujetos hipersensibles y muy raramente ($< 1/10.000$) se han observado reacciones alérgicas de tipo cutáneo: enrojecimiento o prurito, alteraciones en la piel con formación de ampollas (en casos individuales, síndrome de Steven-Johnson o síndrome de Lyell), urticaria o shock.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raramente ($< 1/10.000$) se han detectado Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy raramente ($< 1/10.000$) puede aparecer disnea.

Debidas a la Cafeína:

Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las que afectan al Sistema Nervioso Central y con una frecuencia menor son las que afectan a nivel gastrointestinal.

Trastornos del sistema nervioso: - insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado, dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales: - náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal.

Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

Dosis altas de cafeína puede producir efectos cardíacos como palpitaciones, arritmias, taquicardias e hipertensión y rubor.

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

Paracetamol:

En caso de sobredosis consultar al médico o al centro de toxicología inmediatamente. Una atención médica inmediata es crítica tanto para los adultos como para los niños incluso si los signos de intoxicación o los síntomas no son aparentes.

Toxicidad aguda

El efecto más importante de la intoxicación severa es la hepatotoxicidad: daño hepatocelular se produce por la unión de los metabolitos reactivos del paracetamol con las proteínas de las células del hígado. A dosis terapéuticas estos metabolitos están unidos por el glutatión, formando conjugados no tóxicos. En una situación de sobredosis masiva el suministro de SH-dadores al hígado (que promueven la formación de glutatión) está agotado, los metabolitos tóxicos se acumulan y se produce la necrosis de las células del hígado con la consecuente insuficiencia de la función del hígado que evoluciona a coma hepático. El daño renal como resultado de una necrosis tubular renal también se ha descrito independientemente.

El límite de la sobredosis puede verse disminuido en pacientes que toman ciertos medicamentos o alcohol, o que están seriamente desnutridos.

Toxicidad crónica

La toxicidad crónica incluye diversas insuficiencias hepáticas (ver sección síntomas de intoxicación). Los datos relacionados con la toxicidad crónica y particularmente la nefrotoxicidad del paracetamol son controvertidos.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Síntomas de la intoxicación

La sintomatología por sobredosis incluye, náuseas, mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática, sudores y malestar general. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La intoxicación por paracetamol hace que el tamaño del hígado aumente rápidamente, los niveles de transaminasas y bilirrubina se elevan, el tiempo de la protrombina llega a ser patológico, el rendimiento urinario falla, se puede desarrollar una ligera azotemia. Una sobredosificación aguda y/o crónica puede desarrollar una hipopotasemia y acidosis metabólica (incluyendo la acidosis láctica). Manifestaciones clínicas tras 3 ó 5 días suelen ser ictericia, fiebre, fetor hepático, diátesis hemorrágica, hipoglucemia y fallo del hígado. El fallo hepático puede progresar a todas las etapas de la encefalopatía hepática, edema cerebral y muerte.

El fallo renal agudo con necrosis tubular severa, sugerido fuertemente por dolor de las entrañas, hematuria y proteinuria pueden desarrollarse incluso en ausencia de daño severo en el hígado.

La sobredosis de *paracetamol* se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica aunque los síntomas pueden que no desaparezcan completamente; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST

- **FASE IV** (7-8 días): recuperación

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de *paracetamol* sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de *paracetamol* superiores a 300 microgramos/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de *paracetamol* a las 4 horas son superiores a 120 microgramos/ml o superiores a 30 microgramos/ml a las 12 horas de la ingestión.

Tratamiento de la intoxicación

Se debe llevar a cabo un cuidado médico intensivo incluyendo monitorización de los signos vitales, control de diferentes parámetros de laboratorio y estado circulatorio.

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 6 horas siguientes a la ingestión. Asimismo la hemodiálisis y la hemoperfusión ayudan a la eliminación de la sustancia. Se recomienda controlar el nivel plasmático de paracetamol.

Si se sospecha una intoxicación de paracetamol se debe administrar por vía intravenosa SH-dadores (por ejemplo, metionina, cistamina o N-acetilcisteína) dentro de las 10 horas siguientes a la ingestión ya que ellos se conjugan con los metabolitos reactivos y de esta manera ayudan a su desintoxicación. La N-Acetilcisteína puede servir de protección hasta un cierto grado 48 horas tras la ingestión.

El **antídoto específico** para la toxicidad producida por *paracetamol*: la *N-acetilcisteína*. Se recomiendan 300 mg/Kg de *N-acetilcisteína* (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por **vía I.V.** durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

1. ADULTOS

- **Dosis de ataque:** 150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.
- **Dosis de mantenimiento:**
 - a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
 - b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

2. NIÑOS

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de *N-acetilcisteína* al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de *paracetamol* inferiores a 200 µg/ml.

Efectos adversos de la *N-acetilcisteína* por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de *N-acetilcisteína* antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis inicial de 140 mg/Kg de peso corporal
- 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

Cafeína:

Los síntomas que aparecen 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 (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

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

Propifenazona:

Los síntomas por sobredosis son: dolor abdominal, náuseas, vómitos, somnolencia, excitación, depresión respiratoria, convulsiones y coma con hipotensión, shock y oliguria.

En pacientes adultos puede resultar mortal una dosis de 10 g por vía oral.

El tratamiento es sintomático. Debe eliminarse lo antes posible el medicamento del organismo mediante lavado gástrico, diuresis forzada o diálisis, seguido de la administración de carbón activado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos
Código ATC: N02BE51

Paracetamol:

El *paracetamol* es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

El mecanismo exacto de la acción del paracetamol no se ha descrito completamente, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente es capaz de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica (antipirética) está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Cafeína:

La cafeína es básicamente un antagonista de los receptores de la adenosina, bloquea receptores de la adenosina de los subtipos A₁, A_{2A} y A_{2B} reduciendo por ello el efecto inhibitor de la adenosina en el SNC. Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. Además, uno de estos subtipos de receptores, el A₁, juega un papel importante ya que regula los mecanismos de neurotransmisión. En este sentido, parece que la cafeína incrementa levemente la liberación de noradrenalina y de dopamina, potenciando la actividad neural de numerosas áreas cerebrales.

Además, la cafeína ejerce sobre el corazón un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, es decir, estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco.

Propifenazona:

La propifenazona posee efectos analgésicos y antipiréticos. El mecanismo de la acción analgésica consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al inhibir a la ciclooxigenasa. La propifenazona es capaz de aliviar el dolor somático, ejerciendo poca influencia sobre el dolor visceral. El mecanismo de la acción antipirética es central, produciendo aumento de la termólisis, vasodilatación cutánea y sudoración.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol.

Absorción: Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas.

Distribución: La vida media plasmática después de su administración oral es de 1,5-3 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.

Eliminación/ Excreción: El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente por los riñones a través de la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína. Sólo aproximadamente entre un 1 y un 3% se excreta en forma inalterada. La eliminación del paracetamol se ve retardada en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ancianos y niños. Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos

habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Propifenazona.

Absorción: La propifenazona se absorbe un 90% por vía oral. La concentración plasmática máxima de 2.1 microgramo/ml se alcanza entre 1-3 horas.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es del 10% al 20%, siendo el volumen de distribución de 1.3 l/kg.

Metabolismo-Excreción: La vida media de eliminación es de 1 a 1.5 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina, aproximadamente el 0.6% inalterado y el resto como metabolitos.

Cafeína.

Absorción: La cafeína se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de su administración oral y se distribuye ampliamente por el organismo. Tras la administración de una dosis de 5 mg/ kg de peso corporal, los valores de Cmax se alcanzan en 30-40 minutos y resulta en 9-10 µg / ml. La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es de un 30-40% y el volumen de distribución es de 0,52 a 1,06 l/kg. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche.

Metabolismo: La vida media plasmática de cafeína varía entre 4,1 y 5,7 horas, sin embargo, también se encuentran valores de 9 a 10 horas, lo que demuestra que hay una variabilidad intra e interindividual.

Eliminación: La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina principalmente a través de los riñones. En la orina de las 48h, se encontró hasta un 86% de la dosis administrada de la cual sólo un 1,8 % fue inalterada, el resto se eliminó principalmente como ácido 1-metilúrico (12-38%), 1-metilxantinas (8-19%) y 5 acetilamino-6-amino-3-metil-uracil (15%). Las heces contienen sólo un 2-5% de la dosis. El principal metabolito es el ácido 1,7-dimetilúrico que equivale a un 44% de la cantidad total.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos.

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (Ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, el paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de *paracetamol* producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

Propifenazona

Los estudios en animales para evaluar la mutagénesis y teratogénesis de la propifenazona no han demostrado que dicho fármaco sea teratogénico ni mutagénico, ni han aparecido signos de embrioletalidad bajo las condiciones de dichos estudios.

Asimismo, la propifenazona no está relacionada con la formación de tumores malignos según los estudios de carcinogénesis.

Cafeína

La administración de cafeína en animales en grandes cantidades y dosis única, en pequeñas dosis pero repetidas o por inyección intramuscular, origina retrasos en el crecimiento de los fetos, anomalías fetales en el sistema musculoesquelético (dedos, falanges y esqueleto), cambios patológicos en el tracto gastrointestinal y formación de úlceras.

Las dosis letales de cafeína administrada en animales de experimentación originan convulsiones, como consecuencia de sus efectos estimulantes centrales. La muerte es el resultado del fallo respiratorio.

En estudios con ratones se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del espermatozoide, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Celulosa microcristalina
- Hidroxipropil metil celulosa,
- Formaldehído-caseína
- almidón de maíz,
- talco,
- estearato de magnesio,
- sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 20 comprimidos.
Blister formado por lámina de PVC sellada contra lámina de aluminio

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.
La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local, o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAYER HISPANIA, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

4.384

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

Fecha de la primera autorización 2/agosto/1933
Fecha de la última renovación de la autorización 1/julio/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023