FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos
Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos
Dolocatil Codeína 650 mg/30 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 325 mg de Paracetamol y 15 mg de Codeína fosfato hemihidrato (equivalente a 11,1 mg de codeína)
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 500 mg de Paracetamol y 15 mg de Codeína fosfato hemihidrato (equivalente a 11,1 mg de codeína)
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Dolocatil Codeína 650 mg/30 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 650 mg de Paracetamol y 30 mg de Codeína fosfato hemihidrato (equivalente a 22,1 mg de codeína)
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Los comprimidos son de color blanco, oblongos y ranurados.

Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos, dimensiones: 15 mm x 6,5 mm x 4,7 mm.

Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos, dimensiones: 16 mm x 7 mm x 6 mm.

Dolocatil Codeína 650 mg/30 mg comprimidos, dimensiones: 18 mm x 8,5 mm x 6,25 mm.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 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

La administración de este medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y a medida que éstos desaparezcan deberá disminuirse la dosis y posteriormente suspenderse la medicación.

Duración del tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, y si no se alcanza un alivio eficaz del dolor, se debe aconsejar a los pacientes/ cuidadores que consulten a un médico.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

- **Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos:** 1 ó 2 comprimidos por toma, hasta un máximo de 12 comprimidos en 24 horas.

- **Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos:** La dosis inicial es de 1-2 comprimidos, si es necesario se podrá proseguir con la toma de 1 comprimido cada 4-6 horas, hasta un máximo de 8 comprimidos en 24 horas.

- **Dolocatil Codeína 650 mg/30 mg comprimidos:** 1 comprimido por toma, hasta un máximo de 6 comprimidos en 24 horas.

Las tomas deben espaciarse a intervalos de al menos 4 horas.

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 grave: En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas y que la dosis total diaria se reduzca en un 50%. No se superarán 500 mg de paracetamol en cada toma.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática leve o moderada no se excederá de 2 g de paracetamol/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso en pacientes con insuficiencia grave (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada: En pacientes geriátricos se recomienda reducir la dosis máxima diaria y espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Forma de administración:
Vía oral.
Según las preferencias del paciente, el comprimido puede tomarse entero o fraccionado, con agua, leche o zumo de frutas.
Se recomienda no extraer el comprimido de su envoltorio hasta el momento de su administración.

Objetivos e interrupción del tratamiento
Antes de comenzar el tratamiento con Dolocatil Codeína, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento en la que se incluyan la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización del tratamiento, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe existir un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar la interrupción y ajustar la dosis, si fuera necesario. Cuando un paciente ya no necesite ser tratado con codeína, podría ser recomendable reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es el adecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad al paracetamol, a la codeína o a alguno de los excipientes del medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con depresión respiratoria aguda, asma aguda o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- No administrar a pacientes menores de 15 años.
- 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).
- 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

Como sucede con otros los analgésicos, no deberá ser administrado durante períodos de tiempo prolongados, salvo criterio médico.

Advertencias debidas a paracetamol:

- Se debe administrar este medicamento con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, con insuficiencia cardiorrespiratoria crónica o con afecciones pulmonares en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral ya que puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

- En caso de insuficiencia renal grave ver sección 4.2. Posología y forma de administración.

- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

- En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

- Se debe administrar paracetamol con precaución en pacientes con malnutrición crónica o deshidratados.

- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

- Debe alertarse al paciente acerca del posible riesgo de intoxicación derivado del uso simultáneo inadvertido de más de un medicamento que contenga paracetamol. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol (ver sección 4.9). Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g.

- Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámica en pacientes con insuficiencia renal grave y la sepsis, o en paciente con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un período prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha de AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Advertencias debidas a codeína:

- Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función cardiaca, hepática o renal, así como en casos de hipertrofia prostática, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), trastornos intestinales obstructivos o inflamatorios, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar, pancreatitis aguda, hipotiroidismo, esclerosis múltiple y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.
- Los pacientes con antecedentes de colecistectomía presentan un mayor riesgo de sufrir pancreatitis inducida por la codeína.

- Las personas de edad avanzada o debilitadas suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento, especialmente a la depresión respiratoria. Debido a que las personas de edad avanzada metabolizan y/o eliminan la codeína más despacio que los adultos jóvenes, pueden ser necesarias dosis menores o intervalos de dosificación más prolongados.

- En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada, codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pudiendo aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

- Al igual que otros opiáceos, codeína, puede inhibir el peristaltismo empeorando el estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico. Por sus efectos en el sistema digestivo puede enmascarar el diagnóstico o la evolución clínica de pacientes con procesos abdominales agudos.

- <u>Metabolismo CYP2D6</u>
  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%
Asíaticos	1.2% a 2%
Caucásicos	3,6% a 6,5%
Griegos	6,0%
Húngaros	1,9%
Norte Europeos	1% a 2%

- <u>Uso post-operatorio en niños</u>
  Ha habido 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 afectada
  No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas 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.

- El efecto de depresión respiratoria de la codeína puede manifestarse en presencia de lesiones intracraneales, o bien que las reacciones adversas que puede producir enmascaren el curso clínico de pacientes con traumatismo craneal.

- Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia): Con la administración repetida de opioides como Dolocatil Codeína, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por uso de opioides (TUO). El uso repetido de Dolocatil Codeína puede producir TUO. Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de Dolocatil Codeína pueden causar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

  Antes de comenzar el tratamiento con Dolocatil Codeína y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes del tratamiento y durante este, también debe informarse al paciente del riesgo de TUO y de sus signos. Si se manifiestan estos signos, debe indicarse a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

  Se debe supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (p. ej., pedir demasiado pronto la recarga de un medicamento). También se deberá supervisar el uso concomitante de opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, se deberá considerar la consulta con un especialista en adicciones.

- Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.

- Trastornos hepatobiliares
  La codeína puede provocar disfunción y espasmos en el esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por lo tanto, codeína/paracetamol se debe administrar con precaución a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.

- El balance beneficio/riesgo durante el uso continuado debe ser reevaluado periódicamente por parte del médico.

- El uso prolongado o frecuente de analgésicos para tratar dolores de cabeza puede agravar los síntomas, que no deben tratarse con dosis superiores del medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

- Uso en deportistas: este medicamento contiene codeína. Como consecuencia de su metabolismo, se producen algunos compuestos que pueden producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Interferencias con pruebas analíticas:
Relacionadas con el paracetamol
El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:
- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Relacionadas con la codeína
- 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-hidroxindolacético, así como de catecolaminas. Este hecho puede conducir a falsos positivos en el diagnóstico de feocromocitoma o neuroblastoma.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con el paracetamol:
El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:
- *Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina)*: La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulante.
- *Alcohol etílico*: Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de los productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- *Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona)*: Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *Diuréticos del asa*: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- *Isoniazida*: Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de sus acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- *Lamotrigina*: Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- *Probenecid*: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- *Propranolol*: El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- *Rifampicina*: Aumento del aclaramiento del paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.
- *Metoclopramoida y domperidona:* Aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- *Resinas de intercambio iónico (colestiramina)*: Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- *Zidovudina*: Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.
- *Flucloxacilina*: Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Relacionadas con la codeína:

El uso concomitante de Dolocatil Codeína con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte (ver sección 4.4).

Asociaciones contraindicadas:
- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Asociaciones desaconsejadas:
- Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan codeína.

Asociaciones que deberían ser evitadas:
- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas: riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- Anticolinérgicos: El uso simultáneo de anticolinérgicos con codeína puede producir íleo paralítico.

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,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Codeína
Atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar salvo caso de necesidad (categoría C de la FDA). Por precaución, no debe utilizarse la codeína durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 5.3).

Parto y alumbramiento: La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja el uso durante el parto si se espera un niño prematuro; asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido cuya madre recibió opiáceos durante el parto.

Lactancia:
Paracetamol
Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/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. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en lactantes. 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.

Codeína
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.

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

El alcohol puede potenciar este efecto, por lo que no se deberán tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Como en todos los medicamentos que contienen paracetamol, así como los que contienen codeína, las reacciones adversas son raras o muy raras. Estas frecuencias se definen como: raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Paracetamol

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos generales:
Raras: Malestar.
Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:
Raras: niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Muy raras: Hipoglucemia.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos vasculares:
Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:
Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy raras: Se han notificado algunos casos de reacciones graves en la piel.

Codeína

Trastornos del sistema nervioso:
Raras: Somnolencia

Trastornos del oído y del laberinto:
Raras: Vértigo.

Trastornos generales:
Raras: Malestar.
Muy raras: Fiebre.

Trastornos del sistema inmunológico:
Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos gastrointestinales:
Raras: Estreñimiento, náuseas.
Frecuencia no conocida: pancreatitis aguda, siendo más susceptibles los pacientes con antecedentes de colecistectomía.

Trastornos hepatobiliares:
Muy raras: Ictericia.
Frecuencia no conocida: disfunción del esfínter de Oddi.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Muy raras: Hipoglucemia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos respiratorios:
Raras: Broncoespasmo, depresión respiratoria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Dependencia del fármaco
El uso repetido de Dolocatil Codeína puede conducir a la dependencia del fármaco, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia del fármaco puede variar en función de los factores de riesgo individuales de cada paciente, de la dosis y de la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto.
Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

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:
La sintomatología por sobredosis por paracetamol incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática y pancreatitis. 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 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; 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 (en una sola toma) es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 microgramos/ml o menores de 30 microgramos/ml a las 12 horas de la ingestión.

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

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: 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:

I) Adultos

1. Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de Nacetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

2. 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.

II) 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 4 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 microgramos/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 en agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

Codeína:
La ingestión accidental de dosis elevadas, o de dosis normales en población especial (ver sección 5.2), pueden producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos somnolencia,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cefalea, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y depresión respiratoria. Una sobredosis grave puede presentar apnea, colapso circulatorio, parada cardíaca y muerte.

En estos casos se realizará un tratamiento sintomático y, si se fuera necesario, aspiración y lavado gástrico, administración de carbón activo por vía oral para eliminar el medicamento no absorbido y alcalinización de la orina, preferentemente con bicarbonato sódico y normalizar la kalemia. En paralelo, se controlará la respiración, restableciendo el intercambio respiratorio a través de una vía aérea permeable y ventilación asistida y si se manifiesta la depresión respiratoria que puede provocar la codeína se administrará naloxona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos; código ATC: N02BE51.

El **paracetamol** es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel del sistema periférico. La acción periférica de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

La **codeína** es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opiodes μ, 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.

La codeína es un fármaco de acción central, al igual que otros opiáceos posee efecto antitusígeno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol

Absorción

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Se absorbe amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas.

Distribución

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.

Biotransformación

El paracetamol se metaboliza principalmente a nivel del hígado. Las dos principales rutas metabólicas son la glucuro y sulfuroconjugación. Esta última vía se satura rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas.

Eliminación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado principalmente en orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. La semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, 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 glutátion.

Linealidad/No linealidad
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.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)
Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.
Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.

Codeína
Absorción
El fosfato de codeína se absorbe a partir del tracto gastrointestinal, y desde los espacios intravasculares es rápidamente distribuido a los diversos tejidos del organismo, con especial preferencia hacia los órganos parenquimatosos como el hígado, bazo, y riñón.

Distribución
Tras su absorción, la codeína alcanza sus máximos niveles entre 1 y 2 horas aproximadamente después de la administración, los cuales se mantienen y persisten de 4 a 6 horas. La codeína cruza la barrera hematoencefálica y se encuentra en los tejidos fetales y en la leche materna. No se une, prácticamente, a las proteínas plasmáticas y no se acumula en los tejidos corporales. La vida media plasmática es de 2,5 a 4 horas.

Biotransformación
La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. A través de una vía metabólica menor, por Odesmetilación, se transforma en morfina. Este paso metabólico es catalizado por el enzima
CYP2D6.

Eliminación
La eliminación de la codeína se produce, 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.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)
Poblaciones especiales:
Metabolizadores CYP2D6 lentos y ultrarrápidos. La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación a la codeína-6-glucurónido, pero a través de vías metabólicas alternativas se produce O-desmetilación a morfina y N-desmetilación a norcodeina. Después de la acción de ambos enzimas O-y N-desmetilación da lugar a normorfina. La morfina y norcodeina son transformadas en glucuro-conjugados. La codeína y sus metabolitos se excretan sin cambios principalmente por el tracto urinario en 48 horas (84,4 ± 15,9%). La O-desmetilación de la codeína a morfina es catalizada por el citocromo P450 2D6 isoenzima (CYP2D6), caracterizada por su polimorfismo genético, que puede afectar a la eficacia y la toxicidad de la codeína. Los polimorfismos genéticos de CYP2D6 derivan en los fenotipos ultrarrápido, normal/extensivo y metabolizadores lentos. Los metabolizadores ultrarrápidos tienen uno o más duplicados de sus genes codificadores CYP2D6 y por lo tanto, presentan la actividad de CYP2D6 notablemente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

incrementada. Estos individuos generan concentraciones plasmáticas elevadas de morfina y, consiguientemente, un mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con la morfina (ver también secciones 4.4 y 4.6). Esto es aún más importante si el paciente tiene insuficiencia renal, que puede conducir a mayores concentraciones del metabolito activo morfina-6-glucurónido. La composición genética de CYP2D6 se puede determinar mediante genotipado. La presencia de metabolizadores ultrarrápidos varía entre los diferentes grupos étnicos (Ver sección 4.4). Alrededor del 7% de la población caucásica carece debido a su composición genética de una enzima CYP2D6 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos la codeína puede ser menos eficaz debido a la ausencia de formación de morfina.

La semivida de eliminación del paracetamol es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños) y de aproximadamente 2,5 horas para la codeína.

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.

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. La codeína, a dosis terapéuticas, no evidencia signos de toxicidad. No existe información sobre la posibilidad de que cause efectos teratógenos o carcinogénicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato magnésico, almidón glicolato sódico de patata (Tipo A), povidona y celulosa microcristalina silificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos y Dolocatil 650 mg/30 mg comprimidos:
20 comprimidos envasados en aluminio-polietileno y PVC/PVDC/Aluminio.

Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos:
30 comprimidos envasados en aluminio-polietileno y PVC/PVDC/Aluminio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Se recomienda no extraer el comprimido de su envoltorio hasta el momento de su utilización.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ferrer Internacional, S.A. Gran Vía Carlos III, 94 - 08028 Barcelona.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos: Registro AEMPS nº 61.757.
Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos: Registro AEMPS nº 34.044.
Dolocatil Codeína 650 mg/30 mg comprimidos: Registro AEMPS nº 65.510.

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

Dolocatil Codeína 325 mg/15 mg comprimidos: Julio 1997 / Septiembre 2007
Dolocatil Codeína 500 mg/15 mg comprimidos: Junio 1969 / Diciembre 2009
Dolocatil Codeína 650 mg/30 mg comprimidos: Julio 2003 / Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios