

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol/Codeína Kern Pharma 500 mg/30 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Paracetamol: 500 mg

Codeína fosfato, hemihidrato: 30 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco, redondos y ranurados por una cara. La ranura permite dividir el comprimido en mitades con la misma dosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor de intensidad moderada.

La codeína está indicada en pacientes mayores de 12 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 dosis deberá ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

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.

Adultos y niños mayores de 15 años de edad

En general, se recomienda, 1 comprimido cada 6 horas. La dosis máxima por toma será de 2 comprimidos y la dosis máxima diaria será de 8 comprimidos. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. No se recomienda la administración de Paracetamol/Codeína Kern Pharma en niños menores de 15 años.

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).

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis de paracetamol, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular	DOSIS
10-50 ml/min	500 mg cada 6 h
<10 ml/min	500 mg cada 8 h

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol/24 horas y el intervalo mínimo entre dos dosis será de 8 horas (ver sección 4.4)

Ancianos

En pacientes de edad muy avanzada, se recomienda reducir la dosis diaria y espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína o a alguno de los excipientes.
- Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- 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

Precauciones: Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, insuficiencia cardiorrespiratoria crónica, asma bronquial, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

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 manifestaron en el 5% de los ensayados.

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.

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

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

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Uso en ancianos y niños: Las personas de edad avanzada suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento. El preparado no debe ser administrado a niños menores de 12 años.

Uso en deportistas: Se informará a los deportistas que este medicamento contiene codeína, componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Abuso y dependencia: La administración prolongada y excesiva de codeína, al igual que otros analgésicos opiáceos mayores, puede ocasionar dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. Por esta razón debe ser prescrito y administrado con el mismo grado de precaución que otros analgésicos mayores, principalmente en pacientes con tendencia al abuso y adicción. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración.

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 ultrarrápidos en diferentes poblaciones:

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

Uso postoperatorio en niños

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

Niños con función respiratoria afectada

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.

Riesgo por el uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de este medicamento y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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).

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

Interacciones medicamentosas:

Relacionadas con el paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar 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 con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

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).

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (**glicopirronio**, **propantelina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (**fenitoína**, **fenobarbital**, **metilfenobarbital**, **primidona**): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Carbón activado: disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- **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 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.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento del paracetamol y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina:** aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Relacionadas con la codeína:

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 alcohol.

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 depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Se recomienda no administrar Paracetamol/Codeína Kern Pharma 500mg/30mg durante el embarazo, ya que ambos principios activos atraviesan la placenta. Por ello, y aunque no se han descrito problemas en humanos, se aconseja evaluar con el máximo cuidado la relación riesgo-beneficio (*Ver sección 5.3*).

La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto.

Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

Lactancia:

Los dos principios activos pueden excretarse en la leche materna y aunque a las dosis habituales las concentraciones son bajas, se debe suspender la lactancia en casos de administración de Paracetamol/Codeína Kern Pharma 500mg/30mg o bien interrumpir la medicación en caso de proseguir con la lactancia.

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

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebe, que pueden ser mortales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa y, en general, en todas aquellas actividades donde la falta de concentración y destreza suponga un riesgo. El alcohol puede potenciar los efectos del medicamento por lo que se recomienda no tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

- 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 conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas de paracetamol son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

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

Deben tenerse en cuenta los efectos debidos al paracetamol y los debidos a la codeína. La sintomatología por sobredosis de la asociación, incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, náuseas, depresión respiratoria e hipotensión. Si se ha ingerido una sobredosis debe acudir rápidamente a un centro médico aunque no haya síntomas, ya que éstos muy graves, se manifiestan generalmente a partir del tercer día después de su ingestión. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Así mismo puede aparecer fallo renal agudo.

Se considera sobredosis de paracetamol, la ingestión de una sola toma de más de 6 g en adultos y más de 100 mg por kg de peso en niños. Pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcohólicos crónicos, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol.

El tratamiento consiste en aspiración y lavado gástrico, carbón activado por vía oral, alcalinización de la orina y normalización de la concentración de potasio en sangre. Deberá administrarse por vía intravenosa N-acetilcisteína a dosis adecuadas y, si es preciso se efectuará hemodiálisis. El período en el que el

tratamiento ofrece la mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. En presencia de depresión respiratoria clínicamente importante se debe administrar naloxona, junto con las medidas necesarias para controlar la respiración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos y antipiréticos. Anilidas, código ATC: N02BE.

Los principios activos del medicamento Paracetamol/Codeína Kern Pharma 500 mg/30 mg comprimidos, paracetamol y codeína, están dotados de acciones farmacológicas bien definidas y conocidas desde hace muchos años. Por otra parte, diversos estudios corroboran que la asociación de un analgésico como el paracetamol con un opiáceo débil como la codeína, potencia la acción analgésica de ambos, destacando que las dosis eficaces en estos casos están muy alejadas de las que podrían producir dependencia y toxicidad. El conjunto de efectos farmacológicos de carácter analgésico obtenidos por la asociación, hace que la especialidad esté indicada en el tratamiento del dolor de intensidad moderada.

El **paracetamol** es un derivado del p-aminofenol dotado de actividad analgésica y antipirética. El paracetamol alivia especialmente el dolor originado en estructuras somáticas, como músculos, articulaciones y terminaciones nerviosas (mialgias, artralgias y neuralgias respectivamente), así como en las cefaleas. El paracetamol no produce irritación o erosión gástrica y su uso no se asocia a alteraciones de la coagulación. El efecto analgésico del paracetamol no se encuentra asociado con una actividad antiinflamatoria y parece estar relacionado con la sensibilidad del fármaco sobre los sistemas de síntesis de prostaglandinas centrales y periféricas. Se ha demostrado que el paracetamol es un potente inhibidor de la prostaglandinsintetasa y éste es el efecto presumiblemente responsable de su actividad analgésica. La actividad antipirética del paracetamol se manifiesta con intensidad y rapidez. El paracetamol probablemente produce la antipiresis actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura para producir una vasodilatación periférica. La acción a nivel central probablemente es el resultado de su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas y otras sustancias en el hipotálamo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El **paracetamol** se absorbe rápidamente por vía oral, presentando un T_{max} a los 30-60 minutos de su administración. El paracetamol se distribuye uniformemente por la mayoría de tejidos y fluidos. La vida media es de 1-4 horas, y no varía en situaciones de insuficiencia renal, pero puede prolongarse en casos de sobredosis aguda, en algunas enfermedades hepáticas y en ancianos y neonatos. Su acción analgésica persiste habitualmente de 3 a 4 horas. A las concentraciones terapéuticas no se une a las proteínas plasmáticas, pero a dosis superiores que pueden comportar intoxicación se une en un 15-20%. El paracetamol sufre una extensa metabolización hepática principalmente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Se excretan por vía renal los metabolitos, principalmente conjugados y únicamente se detecta en orina un 2-5% de paracetamol inalterado.

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. 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. 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 glucurónico-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

Los diversos estudios existentes de toxicidad aguda, subaguda y crónica de los dos principios activos, así como la amplia utilización de esta asociación desde hace muchos años, confieren al preparado un amplio margen de seguridad y eficacia terapéutica. Por otra parte, aunque no se han descrito efectos teratogénicos en humanos, algunos estudios en animales revelan una posible inducción de malformaciones congénitas y retrasos de osificación con la codeína. Por todo ello, no debe administrarse durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales. En lo referente a los estudios de mutagénesis y de carcinogénesis no se han observado efectos de este tipo con ambos principios activos. Este hecho viene corroborado porque su estructura química no se halla vinculada con la de los productos potencialmente cancerígenos.

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

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Croscarmelosa sódica
Povidona
Estearato magnésico
Ácido esteárico

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

60 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/PVC.

Cada envase contiene 20 comprimidos.

El envase clínico contiene 500 comprimidos.

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 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

73.098

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

Noviembre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022