FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gelocatil Plus 500mg/65mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de paracetamol y 65 mg de cafeína.

Excipientes con efecto conocido:
14,5 mg de rojo cochinilla A (E-124) y 4,5 mg de amarillo anaranjado S (E-110)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo de color rojo

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado. Estados febriles.
Gelocatil Plus está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:
Administrar 1 comprimido de 1 a 4 veces al día. En caso necesario pueden administrarse 2 comprimidos por toma.
No se excederá de 3 g de paracetamol (6 comprimidos) en 24 horas , debiendo espaciar las tomas al menos 4 horas.
Se debe evitar la administración de dosis altas de paracetamol durante periodos prolongados de tiempo ya que se incrementa el riesgo de daño hepático.

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

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

La administración de este medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.
Para el dolor de garganta no se debe administrar más de 2 días seguidos, sin evaluar la situación clínica.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.
Los comprimidos deben tomarse con un vaso de líquido, preferentemente agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol o a la cafeína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión grave no controlada

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Relacionadas con el paracetamol

- Paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con insuficiencia renal y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- Se debe administrar paracetamol con precaución en pacientes con malnutrición crónica o deshidratados.
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.

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

- El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9)
- 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.
- 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 piroglutámico en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis o en pacientes 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. 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.

Relacionadas con la cafeína:
- Se debe administrar bajo control médico en aquellos pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos.En estos casos se recomienda reducir la dosis de cafeína a 100 mg/día (2 comprimidos)..
- En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan trascurrido varias semanas desde el accidente.
- La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina …) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.
- Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica o gastritis.
- En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución.
- En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa.
- Se recomienda limitar el uso de otros medicamentos y alimentos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Interferencias con pruebas analíticas:
Tanto el *paracetamol como l*a *cafeína* pueden alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

La 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.

La cafeína puede elevar las concentraciones urinarias de ácido vainillilmandélico y 5-hidroxindolacético, 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.

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorantes azoicos tales como rojo cochinilla A (E-124), amarillo anaranjado S (E- 110).

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

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con Paracetamol:
El paracetamol se metaboliza 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 con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

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. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **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.
- **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.
- **Flucloxacilina:** Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado a acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).
- **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.

Relacionadas con la cafeína:
- **Barbitúricos**: El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.

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

- **Broncodilatadores**: 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.
- **Citocromo P450 1A2 (CYP1A2):** La cafeína puede interaccionar con medicamentos que son sustratos del enzima CYP1A2, ya que este enzima interviene en el metabolismo de la cafeína.
- **Disulfira**m: Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducida por la cafeína.
- **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)**, incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazina y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- **Mexiletina**: El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína, por acumulación de la misma.
- **Productos con cafeína**: La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- **Simpaticomiméticos y Tiroxina**: La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de estos medicamentos.
- **Tabaco:** La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.
- **Anticonceptivos orales**: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.
- **Antiinfecciosos de tipo quinolonas**: El uso simultáneo de inhibidores girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.
- **Antihistamínicos**: La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos.
- **Cimetidina**: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.
- **Eritromicina**: puede inhibir el metabolismo de la cafeína.
- **Fenitoína**: el tratamiento concomitante de cafeína con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína.
- **Litio:** el uso simultáneo de cafeína con litio aumenta la excreción urinaria de litio, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- **Teofilina**: La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiacepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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.

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

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 (4 comprimidos).

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.

Estudios con cafeína en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3, en el que se hace referencia a los resultados de este estudio)

Lactancia:
Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/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 niños. 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.

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 durante largos periodos de tiempo.

Fertilidad masculina (ver sección 5.3)

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.
Tampoco se ha descrito ningún efecto en este sentido para la cafeína.

4.8. Reacciones adversas

Relacionadas con paracetamol

a. Informe del perfil de seguridad
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.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

Frecuencia	Órgano/ Sistema	Reacción adversa
Raras (≥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 de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se han notificado reacciones cutáneas graves.
Frecuencia «no conocida» (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado.

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.

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

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

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

4.9. Sobredosis

Sobredosis de paracetamol:

La sintomatología por sobredosis 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 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

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

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 µg/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 µg/ml o superiores a 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

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.

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

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por *paracetamol:* la *N-acetilcisteína* que se puede administra por vía intravenosa o por vía oral.

Vía intravenosa:
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 *Nacetilcisteína*; 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
Para 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 eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación; 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.

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

Vía oral:
Es preciso administrar el antídoto de *N-acetilcisteína* antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

ADULTOS
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 se debe diluir 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 1hora después de la administración, se debe repetir.

Si fuera necesario, el antídoto (diluido con agua) se puede administrar mediante la intubación duodenal.

Sobredosis de cafeína:
Los síntomas que aparecen en caso de sobredosis de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).
En caso de sobredosis de cafeína, se recomienda el tratamiento sintomático de los efectos adversos (ej. cardíacos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas. Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos.

Código ATC: N02BE51.

El *paracetamol* es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.
Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central 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 son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

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

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

La *cafeína* es un derivado de la xantina, la cual a dosis terapéuticas actúa básicamente como un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibidor 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. Los efectos directos de la cafeína se deben a un aumento de la tonicidad y de la resistencia de los vasos sanguíneos cerebrales que, en algunos casos, puede contribuir a aliviar el dolor en determinados tipos de cefalea.

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.

Metabolismo o biotransformación: 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 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. 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.

Eliminación: La semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, población de edad avanzada y niños).

Variaciones fisiopatológicas:
Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal grave (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.

Cafeína:

Absorción: La cafeína se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal (vida media de absorción de 2-13 minutos). Tras la administración de una dosis de 5 mg de peso corporal / kg, los valores de Cmax se alcanzan en 30-40 minutos y los resultados en 9,10 µg / ml. 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.

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

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

Metabolismo-Excreción: 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 o (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:
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 hemolisis 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, 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.

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.

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) y cambios patológicos en el tracto gastrointestinal incluyendo formación de úlceras.
Las dosis letales (LD50) 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 de ratones tratados con la cafeína se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del esperma, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimido:
Povidona K29/32
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado
Celulosa microcristalina (102)
Crospovidona
Dioxido de silicio coloidal
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento:
Alcohol polivínilicoparcialmente hidrolizado (E-1203)
Polietilenglicol /Macrogol (E-1521),
Talco (E-553b)
Rojo cochinilla A (E-124)
Dióxido Titanio (E-171)
Amarillo anaranjado S (E-110)

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

Envase de 20 comprimidos recubiertos con película, acondicionados en Blister de PVC/ Aluminio

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vemedia Pharma Hispania, S.A.
C/ Aragón, 182, 5ª planta
08011 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2017

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

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