

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolodens 100 mg/15 mg/10 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gragea contiene:

Propifenazona..... 100,00 mg

Hidroxizina hidrocloreuro..... 15,00 mg

Codeína (fosfato, hemihidrato)..... 10,00 mg

Excipientes con efecto conocido:

Sacarosa..... 185,66 mg

Lactosa..... 50,00 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimidos recubiertos redondos de color rosa, superficie pulida y caras convexas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático, en pacientes adultos, del dolor agudo de intensidad moderada en odontalgias, neuralgias maxilares, periodontitis y dolor postoperatorio en odontología que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

4.2. Posología y forma de administración

Se debe administrar la menor dosis del medicamento que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. La duración del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

Posología

Adultos

2 comprimidos en el momento de dolor agudo. Máximo 4 comprimidos al día.

Población pediátrica

No se recomienda el uso del medicamento debido a la falta de datos en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se debe utilizar este medicamento en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver sección 4.4) ni en 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.

Pacientes de edad avanzada

Máximo 3 comprimidos al día.

En pacientes de edad avanzada, la dosis máxima diaria de hidroxizina es de 50 mg/día (ver sección 4).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Se recomienda ingerir los comprimidos con ayuda de líquido, preferiblemente agua. Tomar durante o después de las comidas para minimizar el daño gástrico.

4.3. Contraindicaciones

En caso de hipersensibilidad a los principios activos, o a los derivados de pirazolona (propifenazona, aminopirina, antipirina, dipirona (metamizol), fenilbutazona, oxifenbutazona), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Hipersensibilidad a otros derivados de pirazolonas distintos de propifenazona (que incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna pirazolona).
- En aquellos pacientes con historial previo de hipersensibilidad (rinitis, asma, angioedema o urticaria) al ácido acetilsalicílico o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Enfermedades metabólicas como la porfiria (riesgo de provocar un ataque de porfiria) y el déficit congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis) síntoma anemia hemolítica).
- Enfermedades hepáticas graves y hematológicas.
- Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Insuficiencia renal grave.
- En mujeres durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.
- Pacientes con prolongación del intervalo QT conocido ya sea congénito o adquirido.
- Pacientes con factores de riesgo conocidos predisponentes para la prolongación del intervalo QT incluyendo una enfermedad cardiovascular preexistente, alteraciones del equilibrio electrolítico (hipokalemia, hipomagnesemia), antecedente familiar de muerte súbita cardíaca, bradicardia significativa y uso concomitante de fármacos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT y/o inducir Torsade de Pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso prolongado o frecuente del medicamento

Este medicamento no debe administrarse a dosis más elevadas o durante un periodo de tiempo mayor que los recomendados en la sección 4.2.

Advertencias debidas a propifenazona:

- El tratamiento debe suspenderse inmediatamente y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) en caso de que el paciente experimente algún episodio de fiebre o úlcera bucal, ya que pueden ser los síntomas iniciales de una granulocitopenia.

Usar este medicamento con precaución en:

- Insuficiencia hepática o renal
- Hipertensión o afecciones cardíacas agravadas por la retención de líquidos y edema
- Pacientes con historial de discrasias sanguíneas o supresión de la médula ósea
- Antecedentes de enfermedad gastrointestinal o ulceración.

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas. Se debe evitar la administración concomitante de este medicamento con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib).

Riesgo de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración del medicamento ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones en mucosas u otros signos de hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Aunque no existen datos suficientes para poder confirmar dicho riesgo en el caso de propifenazona, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas deben ser vigilados y sólo deberían recibir tratamiento con Dolodens si el médico juzga que la relación beneficio/riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Riesgos gastrointestinales:

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (potencialmente mortales) en cualquier momento del mismo. El riesgo es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera y en los pacientes de edad avanzada. Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se recomienda especial precaución en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Dolodens, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8, reacciones adversas).

Uso en pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales.

Se debe evitar el uso concomitante de este medicamento mientras se está en tratamiento con otros medicamentos, especialmente si se está en tratamiento con otros AINEs o paracetamol ya que puede producir una elevación de los parámetros de la función hepática, toxicidad gastrointestinal y riesgo de fallo renal (nefropatía analgésica) con daño renal permanente.

Advertencias debidas a hidroxizina:

Efectos cardiovasculares

Hidroxizina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, ha habido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes en pacientes que estaban tomando hidroxizina. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo, alteraciones electrolíticas y tratamientos concomitantes que pudieron haber contribuido (ver sección 4.8).

Se debe utilizar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Si aparecen signos o síntomas que puedan estar asociados con arritmia cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxizina, y los pacientes deben buscar atención médica inmediata.

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma cardíaco.

Otras advertencias debidas a hidroxizina

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con un elevado riesgo de convulsiones. Los jóvenes tratados son más susceptibles de desarrollar reacciones adversas sobre el Sistema Nervioso Central (ver sección 4.8). Se han notificado más casos de convulsiones entre la población pediátrica que en adultos.

Debido a los efectos anticolinérgicos potenciales de hidroxizina, se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma, obstrucción del flujo de la vejiga, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia gravis o demencia.

Se debe ajustar la dosis si se utiliza simultáneamente este medicamento con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central o con fármacos con propiedades anticolinérgicas (ver sección 4.5).
Se debe evitar el uso concomitante del medicamento con alcohol (ver sección 4.5).

Uso en pacientes de edad avanzada

No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco en comparación con los adultos y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas (ej. efectos anticolinérgicos) (ver secciones 4.2 y 4.8).

Advertencias debidas a codeína:

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:Población	Prevalencia %
Africanos / Etiópes	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%

- Debido al contenido en 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 (incluyendo pancreatitis aguda), hipotiroidismo, esclerosis múltiple y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.
- 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.

Abuso y dependencia:

Aunque parece poco probable que se produzca un uso inadecuado del medicamento, 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.

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:

El tratamiento con este medicamento debe suspenderse al menos 5 días antes de realizar un test de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa . Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Debido a que contiene lactosa, los pacientes con deficiencia de Lapp lactasa no deben usar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con propifenazona:

- Anticoagulantes: Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- La administración conjunta de AINE con antiagregantes plaquetarios, corticoides, o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Otros AINE: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, pues la administración de diferentes AINE puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, los diuréticos o los betabloqueantes): Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos y diuréticos. El tratamiento simultáneo con AINEs y antihipertensivos puede aumentar al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- La propifenazona puede potenciar la acción de medicamentos **depresores del SNC (como los antihistamínicos)**.
- No administrar propifenazona a personas en tratamiento con **medicamentos susceptibles de modificar la fórmula sanguínea (antimaláricos, antitiroideos, sulfonamidas, etc.)**.

Relacionadas con codeína:

- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- 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.
- Otros depresores del Sistema Nervioso Central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolepticos, 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.

Relacionadas con hidroxizina:

- La acción potenciadora de hidroxizina debe tenerse en cuenta cuando este medicamento se utiliza conjuntamente con otros fármacos con propiedades depresoras sobre el Sistema Nervioso Central o con propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.
- El alcohol también potencia los efectos depresores sobre el SNC de este medicamento.
- Hidroxizina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterasa.
- Se debe evitar la administración simultánea de este medicamento con inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Hidroxizina contrarresta la acción presora de la adrenalina.
- La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxizina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %.
- Hidroxizina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 y a dosis elevadas puede provocar interacciones de fármaco-fármaco con substratos CYP2D6.
- Hidroxizina no tiene un efecto inhibitor sobre el citocromo P450 del hígado humano (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni sobre las isoformas de la UDP-glucuronil transferasa.

Asociaciones contraindicadas

- La administración conjunta de hidroxizina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas (ver sección 4.3).

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Se debe tener especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Hidroxizina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por ello se puede esperar un aumento de la concentración de hidroxizina en sangre cuando se administra conjuntamente con fármacos que se sabe que son inhibidores potentes de estas enzimas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de este medicamento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

No existen estudios controlados en humanos sobre efectos de este medicamento durante el embarazo. Los datos disponibles sobre sus componentes son los siguientes:

Hidroxizina:

La hidroxizina ha mostrado ser teratogénica en ratones, ratas y conejos a dosis muy superiores a las utilizadas en terapéutica humana. Por tanto a falta de estudios adicionales, no debe usarse hidroxizina durante el embarazo.

Propifenazona:

1) Primer y segundo trimestre de la gestación: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastroquiasis

tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

2) Tercer trimestre de la gestación: durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

3) Fertilidad: el uso de este medicamento puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Codeína:

Se recomienda no administrar codeína durante el embarazo, ya que atraviesa la placenta. 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 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.

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 bebé, que pueden ser mortales.

La propifenazona puede excretarse en la leche materna, y la codeína y la hidroxizina están contraindicadas para su uso durante la lactancia.

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.

Hidroxizina, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

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 conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Propifenazona

Las reacciones adversas más frecuentes en el tratamiento con AINE son de tipo gastrointestinal y cardiovascular.

Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, potencialmente mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Con menor frecuencia, se ha observado la aparición de gastritis.

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

- Trastornos Cutáneos

Muy raro: Reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica.

- Trastornos hepatobiliares

Raras: Lesión hepática

- Trastornos del sistema inmunológico: en sujetos hipersensibles y muy raramente ($< 1/10.000$) se han observado reacciones alérgicas de tipo cutáneo: enrojecimiento o prurito, alteraciones en la piel con formación de ampollas (en casos individuales, síndrome de Steven-Johnson o síndrome de Lyell), urticaria o shock.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raramente ($< 1/10.000$) se han detectado Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy raramente ($< 1/10.000$) puede aparecer disnea.

Hidroxizina

- Trastornos cardíacos

Raras: taquicardia.

No conocida: arritmias ventriculares (ej. Torsade de Pointes), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4).

- Trastornos oculares

Raras: alteraciones en la acomodación, visión borrosa.

- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: boca seca.

Poco frecuentes: náusea.

Raras: vómitos.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga.

Poco frecuentes: malestar, pirexia.

- Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad.

Muy raras: shock anafiláctico.

-Exploraciones complementarias

Raras: pruebas de la función hepática anormal.

No conocida: aumento de peso

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia.

Frecuentes: cefalea, sedación.

Poco frecuentes: mareo, insomnio, temblor.

Raras: convulsiones, discinesia.

- Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: agitación, confusión.

Raras: desorientación, alucinaciones.

- Trastornos renales y urinarios

Raras: retención urinaria.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: broncoespasmo.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raras: prurito, erupción eritematosa, erupción máculo-papular, urticaria, dermatitis.

Muy raras: Edema angioneurótico, aumento de la sudoración, erupción fija debido al medicamento, pustulosis exantémica aguda generalizada, eritema multiforme.

- Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

Codeína

- Transtornos gastrointestinales

Raras: Estreñimiento.

- Trastornos hepatobiliares

Muy raras: 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.

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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Propifenazona:

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

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

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

Hidroxizina:

Los síntomas observados después de una sobredosificación están principalmente asociados con una excesiva carga anticolinérgica, depresión del SNC o estimulación paradójica del SNC. Estos síntomas incluyen náuseas, vómitos, taquicardia, pirexia, somnolencia, reflejo pupilar alterado, temblor, confusión o alucinación. Todos ellos pueden ir seguidos de una disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, convulsiones, hipotensión o arritmia cardíaca que podrían desembocar en un coma profundo y un colapso cardiorespiratorio.

El estado de las vías aéreas, la respiración y la circulación deberán monitorizarse muy estrechamente con registros continuos de ECG y un suministro adecuado de oxígeno debe estar disponible. Se mantendrá monitorizada la presión cardíaca y sanguínea hasta que el paciente ya no presente síntomas durante 24 horas. En pacientes con el estado mental alterado se debe comprobar la toma de otros fármacos o alcohol y se les administrará oxígeno, naloxona, glucosa y tiamina si se considera necesario.

En caso de necesitarse un vasopresor se administrará norepinefrina o metaraminol. No se debe usar epinefrina.

No se debe administrar jarabe de ipecacuana en pacientes sintomáticos o aquellos que podrían llegar rápidamente a embotarse, comatosos o con convulsiones ya que se podría provocar una neumonitis por aspiración. En casos que se observe una ingestión clínicamente significativa del fármaco debe realizarse un lavado gástrico realizando antes una intubación endotraqueal. Se puede introducir carbón activado en el estómago pero existen pocos datos que verifiquen su eficacia.

Se duda que la hemodiálisis o la hemoperfusión puedan ser de gran ayuda. No existe un antídoto específico.

Los datos descritos en la literatura indican que, en presencia de efectos anticolinérgicos intratables graves que amenacen la vida y que no respondan a otros agentes, puede ser útil probar de administrar una dosis de fisostigmina. La fisostigmina no debe utilizarse solamente para mantener despierto al paciente. Si se han ingerido a la vez antidepresivos cíclicos, el uso de fisostigmina puede provocar convulsiones y una parada cardíaca intratable. Además se deberá evitar la administración de fisostigmina en pacientes con defectos en la conducción cardíaca.

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, 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: otros analgésicos y antipiréticos. Propifenazona, combinaciones excluyendo psicolépticos. Código ATC: N02BB54

Propifenazona

Propifenazona posee efectos analgésicos y antipiréticos. El mecanismo de acción analgésica consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. La propifenazona es capaz de aliviar el dolor somático, con poco efecto sobre el dolor visceral. El mecanismo de la acción antipirética es central, produciendo aumento de la termólisis, vasodilatación cutánea y sudoración.

Codeína

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. Sin embargo, el riesgo de habituación y dependencia de la codeína es muy inferior al de la morfina, por su baja afinidad por los receptores opioides y por la baja tasa de transformación en morfina. La codeína tiene efectos sedantes, analgésicos y antitusígenos al igual que la morfina, pero sus efectos secundarios, reacciones adversas y características narcóticas son mucho menores. La analgesia producida por la codeína es eficaz en dolores de intensidad leve o moderada. La acción analgésica de la codeína es independiente de la antitusígena. Esto se debe a que, al igual que otros opiáceos, actúa a nivel de los receptores para el dolor, que son diferentes a los de la tos. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

Hidroxizina

Hidroxizina, es un derivado del difenilmetano, que no está relacionado químicamente con las fenotiazinas, reserpina, meprobamato ni benzodiazepinas. Actúa como neurosedativo no hipnótico con propiedades ansiolíticas y sedantes. Además posee actividad antihistamínica y broncodilatadora. La hidroxizina no es un depresor cortical. Su acción puede ser debida a una supresión de la actividad en determinadas regiones clave del área subcortical del sistema nervioso central.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Propifenazona

Absorción

Propifenazona se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal y el pico máximo de concentración plasmática se alcanza entre 1 y 3 horas tras la ingesta.

Distribución

Se distribuye totalmente en los fluidos corporales. Su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 10% y el volumen de distribución es de 2 L/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Propifenazona se metaboliza en el hígado. Posee una semivida plasmática entre 60 y 90 minutos.

Eliminación

Todos los metabolitos se excretan a través de la orina; el metabolito más importante es el enol-glucurónido del N-(2)-desmetilpropifenazona. Menos de un 1% de Propifenazona se excreta sin cambios a través de la orina.

Codeína

Absorción

El fosfato de codeína se absorbe a partir del tracto gastrointestinal rápida y completamente.

Distribución

Se distribuye a diversos tejidos del organismo, con especial preferencia hacia los órganos parenquimatosos como el hígado, bazo, y riñón. Tras su absorción, la codeína alcanza sus niveles máximos entre 1 y 2 horas después de la administración, los cuales se mantienen 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 proteínas plasmáticas y no se acumula en los tejidos corporales.

Biotransformación

Codeína se metaboliza en el hígado, fundamentalmente por O- y N- demetilación y glucuronoconjugación, obteniéndose como metabolitos morfina, norcodeína y sus conjugados, entre otros. y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva.

La vida media plasmática es de 2,5 a 4 horas.

Eliminación

La eliminación de la codeína es 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.

Hidroxizina

Absorción

Hidroxizina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Los picos máximos de concentración plasmática se alcanzan aproximadamente dos horas después de la administración oral.

Distribución

Hidroxizina se distribuye ampliamente por todo el organismo y generalmente se concentra más en los tejidos que en el plasma. El volumen aparente de distribución es de 7 a 16 l/kg en adultos. La hidroxizina penetra en la piel inmediatamente después de la administración por vía oral. Después de una administración única o múltiple, las concentraciones de hidroxizina en la piel son más elevadas que las concentraciones en suero. La hidroxizina cruza la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria produciendo unas concentraciones más altas en el feto que en la madre.

Biotransformación

Hidroxizina se metaboliza ampliamente. La vía metabólica principal produce un metabolito carboxílico, la cetirizina (un 45 % de la dosis por vía oral). La vida media de la hidroxizina en adultos es de aproximadamente unas 14 horas (rango: de 7 a 20 horas).

Eliminación

El aclaramiento corporal total aparente calculado en estudios es de 13 ml/min/kg. Únicamente un 0,8 % de la dosis se elimina por orina de forma inalterada. El metabolito mayoritario, la cetirizina, se elimina principalmente por orina de forma inalterada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los diversos estudios existentes de toxicidad aguda, subaguda y crónica de los principios activos no muestran datos de toxicidad relevantes.

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 ninguno de los principios activos. Este hecho viene corroborado porque su estructura química no se halla vinculada con la de los productos potencialmente cancerígenos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa, Lactosa, Carbonato cálcico, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Croscarmelosa sódica, Polivinilpirrolidona, Talco, Dióxido de titanio, Gelatina, Estearato de magnesio, Cera amarilla, Cera de Carnauba, Polímero metacrílico E, Eritrosina (E-127).

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 2 y 4 comprimidos recubiertos en blíster de aluminio / PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación de medicamentos no utilizados 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

FARMALIDER S.A.

C/ La Granja, 1
28108- Alcobendas- Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

41846

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

01/11/1965

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021