

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Robaxisal compuesto 380 mg /300 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 380 mg de metocarbamol y 300 mg de paracetamol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son de color blanco, redondos, biconvexos y ranurados por una cara.

La ranura es solo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo de los espasmos musculares dolorosos en trastornos musculoesqueléticos agudos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con metocarbamol debe ser lo más corto posible. A medida que los síntomas dolorosos desaparezcan, deberá suspenderse la administración del medicamento.

Adultos: 2 comprimidos cada 4-6 horas, (cuatro a seis veces al día), según la intensidad de los síntomas. No se excederá de 12 comprimidos en 24 horas.

Pacientes con insuficiencia renal

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

<u>Filtración glomerular</u>	DOSIS
10-50 ml/min	1 comprimido cada 6h
<10ml/min	1 comprimido cada 8h

Pacientes con insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol/24 horas (máximo 6 comprimidos al día repartidos en 3-6 tomas al día) (ver sección 4.4).

Debido a que la semivida de eliminación de metocarbamol puede ser mayor en estos pacientes, puede ser necesario un mayor intervalo entre las tomas de los comprimidos.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol y se ha visto que la mitad de la dosis de metocarbamol puede ser suficiente para obtener una respuesta terapéutica, por lo que se recomienda reducir la dosis a 1 comprimido cada 4 horas o 2 comprimidos cada 8 horas.

Forma de administración

La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con una pequeña cantidad de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos (metocarbamol, paracetamol), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estado de coma o precoma.
- Patología cerebral conocida.
- Antecedentes de crisis convulsivas o epilepsia.
- Miastenia gravis

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9). Debe alertarse al paciente acerca del posible riesgo de intoxicación derivado del uso simultáneo inadvertido de más de un medicamento que contenga paracetamol. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por acumulación a consecuencia de tomas repetidas con dosis excesivas de paracetamol (ver sección 4.9).

Este medicamento se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia, afecciones cardíacas o pulmonares.

La utilización del medicamento en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos no se deben administrar más de 2 g al día (máximo 5 comprimidos al día) de paracetamol. No debe consumirse alcohol durante el tratamiento con paracetamol.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se ha descrito la aparición de ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes (ver sección 4.8); 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.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y hepática.

Este medicamento deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática y renal el metocarbamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados.

Los pacientes que presentan insuficiencia renal deben consultar al médico o farmacéutico antes de tomar el medicamento ya que puede ser necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.2). En caso de insuficiencia renal grave, el uso ocasional de paracetamol es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos hepáticos y renales adversos.

Se recomienda precaución en la administración de paracetamol a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (incluyendo el síndrome de Gilbert), insuficiencia hepática grave (Child-Pugh > 9), hepatitis aguda, deficiencia de glutatión, deshidratación, desnutrición crónica e historial de abuso de alcohol (ver sección 4.2), así como en el tratamiento concomitante con medicamentos inductores de enzimas hepáticas (ver sección 4.5).

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

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

Metocarbamol puede producir interferencias en el color de ciertas pruebas analíticas tales como la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) utilizando nitrosonaftol como reactivo y en la determinación de ácido vanililmandélico (AVM) utilizando el método Gitlow. Asimismo se ha descrito que en algunos pacientes el color de las muestras de orina se altera durante el almacenamiento, volviéndose marrón, negro, azul o verde.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metocarbamol:

Metocarbamol puede aumentar los efectos de otros agentes depresores y estimulantes del sistema nervioso central incluyendo alcohol, barbitúricos, anestésicos y supresores del apetito.

También puede potenciar los efectos de los anticolinérgicos tales como atropina y algunos fármacos psicotrópicos.

Metocarbamol puede inhibir el efecto del bromuro de piridostigmina. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Paracetamol:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

- Anticoagulantes orales (**acenocumarol, warfarina**): La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día junto con este tipo de medicamentos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a la disminución por la interferencia con las enzimas implicadas en la síntesis hepática, de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K.. Las interacciones entre el paracetamol y los anticoagulantes orales pueden potenciar el efecto anticoagulante y por lo tanto producir un riesgo de hemorragias. Dada la aparente escasa relevancia clínica a dosis inferiores a 2g/día, se debe considerar como alternativa terapéutica a la administración de salicilatos en pacientes con terapia anticoagulante. No obstante se debe monitorizar periódicamente en estos pacientes el INR.
 - Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
 - Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de la velocidad del vaciado gástrico.
 - Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
 - Diuréticos del asa: los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
 - Isoniazida: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de 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 y por tanto un retraso en el inicio de la acción.
- 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.
- Rifampicina: aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción 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.
- Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Zidovudina (AZT): El uso simultáneo con paracetamol aumenta el riesgo de disminuir el nivel de glóbulos blancos (neutropenia). Por lo tanto el paracetamol no debe ser administrado junto con AZT, excepto bajo indicación médica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El paracetamol atraviesa la barrera placentaria

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con metocarbamol. Se desconoce si metocarbamol puede producir daños fetales o afectar a la capacidad reproductiva cuando se administre a mujeres embarazadas.

No se ha establecido la seguridad de uso de metocarbamol en relación con los posibles efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Se han descrito informes aislados de anomalías fetales y congénitas tras la exposición uterina a metocarbamol.

No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres embarazadas o en mujeres que piensen quedarse embarazadas, particularmente en las fases iniciales del embarazo, a menos que en opinión del médico, los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles de su utilización.

Lactancia

Metocarbamol y/o sus metabolitos se excretan en la leche en animales (perra), sin embargo, se desconoce si metocarbamol o sus metabolitos se excretan por la leche materna en humanos.

El paracetamol se excreta por la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa.

Por ello, deberá tenerse precaución cuando se administre Robaxisal compuesto a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia por lo que los pacientes no deberán conducir vehículos ni manejar máquinas a menos que comprueben que su capacidad mental permanece inalterada, especialmente si se administran concomitantemente otros medicamentos que puedan producir también somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

No se han notificado reacciones adversas graves en los estudios clínicos con la asociación paracetamol y metocarbamol publicados en la literatura médica.

La reacción adversa más frecuente notificada con el metocarbamol es cefalea. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante la utilización del paracetamol son hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, trastornos sanguíneos, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas observadas con la asociación paracetamol y metocarbamol. Se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (grupos SOC) MedDRA y la frecuencia: 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).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia		
	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ^b , agranulocitosis ^b , leucopenia ^b , neutropenia ^b , pancitopenia ^b , anemia hemolítica ^b	Leucopenia ^a
Trastornos del		Reacción	

sistema inmunológico		anafiláctica ^a , reacciones de hipersensibilidad que varían desde una simple erupción cutánea (exantema) o urticaria a angioedema y shock anafiláctico ^b	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia ^b	
Trastornos psiquiátricos		Nerviosismo ^a , ansiedad ^a , confusión ^a	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a , mareo (o sensación de mareo) ^a	Síncope ^a , nistagmo ^a , temblor ^a , convulsiones (incluidas las convulsiones tonicoclónicas generalizadas) ^a , somnolencia ^a	Incoordinación muscular ^a , amnesia ^a , insomnio ^a , vértigo ^a
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^a	Visión borrosa ^a	Diplopi ^a
Trastornos cardiacos		Bradicardia ^a	
Trastornos vasculares	Hipotensión ^c	Rubor ^a	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal ^a	Broncoespasmo ^b	
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia (sabor metálico) ^a	Nauseas ^a , vómitos ^a	Dispepsia ^a , boca seca ^a , diarrea ^c
Trastornos hepato biliares	Aumento de los niveles de transaminasas hepáticas ^b	Hepatotoxicidad (icteria) ^b	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema ^a , prurito ^a , exantema ^a , urticaria ^a	Dermatitis alérgica ^b , reacciones cutáneas graves (incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) ^b	
Trastorno renales y urinarios		Priuria estéril (orina turbia) ^b , trastornos renales adversos ^b , especialmente en caso de sobredosis	
Trastornos generales	Fiebre, malestar general ^b		Cansancio ^a

a Habitualmente atribuible al metocarbamol

b Habitualmente atribuible al paracetamol

c Habitualmente atribuible al metocarbamol y al paracetamol

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

Metocarbamol:

Existe poca información disponible sobre la toxicidad aguda de metocarbamol. Los casos de sobredosis descritos con metocarbamol se produjeron con ingesta conjunta de alcohol y otros agentes depresores del SNC e incluyeron los siguientes síntomas: náuseas, mareos, visión borrosa, hipotensión, convulsiones y coma. Se han notificado casos particulares de ingestión de cantidades superiores a 22-30 gramos de metocarbamol sin toxicidad grave y de supervivencia/recuperación tras la ingestión de 30-50 gramos. El síntoma principal, en ambos casos, fue somnolencia extrema. El tratamiento fue sintomático y se recuperaron sin otros efectos. Sin embargo, se han descrito casos de sobredosis con desenlace mortal.

El tratamiento de la sobredosis con metocarbamol incluye tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas de soporte incluyen mantenimiento de una vía aérea, monitorización de la excreción urinaria y de los signos vitales y administración de fluidos intravenosos si fuera necesario. No se conoce la utilidad de la hemodiálisis en el manejo de esta sobredosificación.

Paracetamol:

En el caso de paracetamol, la sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. 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 mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de *paracetamol* sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

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

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día 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*. 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 para pacientes adultos:

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

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

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: relajantes musculares, ésteres del ácido carbámico, metocarbamol combinaciones excluyendo psicodélicos; código ATC: M03BA53

Metocarbamol

Metocarbamol es un relajante muscular de acción central. Produce su efecto relajante muscular mediante una inhibición de la conducción refleja polisináptica a nivel de la médula espinal y de los centros subcorticales. A dosis terapéuticas no afecta al tono fisiológico ni a la contractilidad de la musculatura esquelética ni a la motilidad de la musculatura lisa.

Paracetamol

Paracetamol es un fármaco 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 es capaz 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Metocarbamol

5.2.1 Absorción

Después de su administración oral, se absorbe rápida y completamente produciendo unas concentraciones plasmáticas máximas a las 1-3 horas. Los efectos relajantes musculares se comienzan a observar a los 30 minutos después de la dosis oral.

5.2.2 Distribución

Una vez dentro de la circulación sistémica, el metocarbamol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y en voluntarios sanos se une en un 46-50% a las proteínas del plasma. En los animales de laboratorio, las concentraciones más elevadas se detectan en el hígado y los riñones. Este fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria, si bien se desconoce si se excreta en la leche materna.

5.2.3 Metabolismo

El metocarbamol es extensamente metabolizado en el hígado por dealquilación e hidroxilación.

5.2.4 Eliminación

En voluntarios sanos, el aclaramiento plasmático del metocarbamol oscila entre 0,2 y 0,8 L/h/kg, siendo la semi-vida de eliminación de 1 a 2 horas. El metocarbamol se elimina principalmente a través de la orina, en forma de conjugados glucurónidos y sulfatos de sus metabolitos. Una pequeña proporción se excreta a través de las heces.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, la semi-vida de eliminación del metocarbamol aumenta ligeramente en comparación con los sujetos más jóvenes. Por otra parte, la unión a las proteínas del plasma se reduce ligeramente (41-43% frente a 46-50%).

Pacientes con insuficiencia hepática:

En 8 pacientes con insuficiencia hepática debida a una cirrosis alcohólica, el aclaramiento total de metocarbamol se redujo aproximadamente un 70% con respecto a la población sana (11,9 L/h) y la semivida de eliminación aumento hasta 3,38 horas (\pm 1,62) en comparación con 1,11 horas (\pm 0,27) en sujetos sanos. La fracción de metocarbamol unido a proteínas plasmáticas fue del 40-50%, menor a la observada en población sana de la misma edad y peso (46-50%).

Pacientes con insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal, también se reduce el aclaramiento del metocarbamol.

En 8 pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis de mantenimiento, el aclaramiento del metocarbamol se redujo en un 40% con respecto a la población sana, aunque la semi-vida de eliminación fue similar en ambos grupos (1,2 frente a 1,1 horas, respectivamente).

Paracetamol

5.2.1 Absorción

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. Los fármacos que retrasan el vaciado gástrico retrasan también la absorción de paracetamol.

5.2.2 Distribución

El paracetamol absorbido se distribuye uniformemente por todos los compartimentos corporales, con menor concentración a nivel de tejido adiposo y líquido cefalorraquídeo. 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.

5.2.3 Metabolismo

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%) y se metaboliza más del 90% mediante conjugación de su grupo hidroxilo con ácido glucurónico y grupos sulfato. Sin embargo un 5% del paracetamol ingerido es oxidado en el hígado por el citocromo P-450 dando lugar a N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI) causante de la hepatotoxicidad. A dosis terapéuticas la pequeña cantidad de NAPQI producida es depurada mediante conjugación con glutatión reducido (donante de grupos sulfidrilo). Cuando los depósitos de glutatión están disminuidos un 70% o más, la NAPQI no podrá ser depurada produciéndose necrosis centrolobulillar. Dosis elevadas de paracetamol pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen estas vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

5.2.4 Eliminación

Paracetamol se elimina mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con grupos sulfatos; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis, en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada y niños).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

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

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y 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 han descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (e.j. 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.

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.

Paracetamol ha mostrado poseer potencial genotóxico y carcinogénico (tumores de hígado y vejiga) en ratas y ratones, asociado a dosis hepatotóxicas. Sin embargo se considera que esta actividad genotóxica y carcinogénica está relacionada con alteraciones del metabolismo de paracetamol a dosis elevadas y no suponen riesgo para su utilización clínica.

Metocarbamol

La toxicidad aguda del metocarbamol es relativamente reducida. En los animales de experimentación la intoxicación se manifiesta con ataxia, catalepsia, calambres y coma. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad crónica. No se ha evaluado los efectos tóxicos sobre la reproducción. No se dispone de estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial mutagénico del producto. No se realizaron estudios a largo plazo del potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Ácido esteárico
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Croscarmelosa de sodio
- Estearato de magnesio
- Sílice coloidal anhidra
- Povidona
- Diestearato de glicerol
- Carboximetilalmidón sódico de patata
- Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No son necesarias precauciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 50 comprimidos en blister PVC-Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FAES FARMA, S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa
Bizkaia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Registrado en la AEMPS con el nº 47.091

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

Fecha de la primera autorización: 21-12-1968
Fecha de la última renovación: diciembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020

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/>.