

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Analgilasa 500 mg/ 30 mg/ 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de paracetamol, 30 mg de cafeína y 10 mg de codeína fosfato hemihidrato (equivalente a 9,78 mg de cod-P).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos y ranurados por una cara.

Superficie lisa, exenta de fracturas y bordes regulares.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor de intensidad leve o moderada.

La codeína está indicada en niños mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

La duración del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años

1 o 2 comprimidos si fuera preciso cada 4-6 horas. La dosis máxima por toma será de 2 comprimidos y no se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 8 comprimidos. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 años a 15 años

Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso. La edad del adolescente en función del peso se da a título informativo.

La dosis diaria recomendada de paracetamol es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 o 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 4 horas.

- *Adolescentes entre 33 y 41 kg de peso (de 12 a 15 años):* 1 comprimido por toma, cada 6 horas, hasta un máximo de 4 comprimidos al día.
- *Adolescentes entre 41 y 50 kg de peso (de 12 a 15 años):* 1 comprimido por toma, cada 6 o 4 horas según peso, cuando sea necesario, hasta un máximo de 6 comprimidos al día.

Debido a la dosis de paracetamol, no se debe administrar a adolescentes con menos de 33 kg de peso corporal.

Niños menores de 12 años

No se debe utilizar codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Filtración glomerular	DOSIS
10-50 ml/min	1 comprimido (500 mg) cada 6h
<10ml/min	1 comprimido (500 mg) cada 8h

Pacientes con insuficiencia hepática

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

En alcohólicos crónicos

No se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Población de edad avanzada

Debido a que estos pacientes pueden metabolizar y eliminar la codeína y paracetamol más lentamente, puede ser necesario un reajuste posológico. Debe reducirse la dosis máxima diaria y aumentar el intervalo de administración (ver secciones 4.4 y 5.2). La dosis deberá ser individualizada para cada paciente.

La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos, pudiéndose reducir la dosificación a medida que vaya desapareciendo la sintomatología.

Forma de administración

Vía oral.

La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. Puede administrarse antes o después de las comidas, ya que el alimento no interfiere en su absorción.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, codeína y/o cafeína, derivados de la cafeína como aminofilina, teofilina, etc., o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para el tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- En mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias debidas a paracetamol:

- Se debe administrar este medicamento con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, con insuficiencia cardiorrespiratoria crónica o con afecciones pulmonares en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral ya que puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeros episodios de broncoespasmos con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.
- 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 piroglutámica 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 (p. ej., alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha 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.

Advertencias debidas a cafeína:

- Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Los pacientes con hipertensión o insomnio tomarán este medicamento con precaución ya que la cafeína puede potenciar estas patologías.

Advertencias debidas a codeína:

- Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función cardiaca, hepática o renal, así como en casos de hipertrofia prostática, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), trastornos intestinales obstructivos o inflamatorios, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar (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.
- Los pacientes con antecedentes de colecistectomía deben consultar a un médico antes de utilizar este medicamento, ya que puede causar pancreatitis aguda en algunos pacientes.
- *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 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 ultrarrápido, 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 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 respiratoria y circulatoria, que pueden suponer un riesgo para la vida y muy raramente resultar mortales.

A continuación, se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones.

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

- *Uso post-operatorio en niños: ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros, pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte (ver sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultrarrápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.*
- *Niños con función respiratoria afectada: no se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.*
- *Uso en niños: debido a la dosis de paracetamol, no debe administrarse a adolescentes con menos de 33 kg de peso corporal.*
- *Abuso y dependencia: la administración prolongada y excesiva de codeína, al igual que otros analgésicos opiáceos mayores, puede ocasionar dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. Por esta razón debe ser prescrito y administrado con el mismo grado de precaución que otros analgésicos mayores, principalmente en pacientes con tendencia al abuso y adicción. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración.*

- El balance beneficio/riesgo durante el uso continuado debe ser reevaluado periódicamente por parte del médico.
- El uso prolongado o frecuente de analgésicos para tratar dolores de cabeza puede agravar los síntomas, que no deben tratarse con dosis superiores del medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones medicamentosas

Relacionadas con paracetamol:

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 2g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.
- *Alcohol etílico*: potenciación de la toxicidad de paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- *Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona)*: disminución de la biodisponibilidad de 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 del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- *Metoclopramida y domperidona*: aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- *Probenecid*: puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica de paracetamol.
- *β-bloqueantes, Propranolol*: propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción de paracetamol.
- *Rifampicina*: aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.
- *Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina)*: disminución en la absorción de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- *Resinas de intercambio iónico (colestiramina)*: disminución en la absorción de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación de paracetamol en intestino.
- *Antibióticos (flucloxacilina)*: se debe tener precaución cuando se utilice 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).

Relacionadas con codeína

Asociaciones contraindicadas

- *Agonistas-antagonistas morfinicos (nalbupina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.*

Asociaciones desaconsejadas

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

Asociaciones que deberían ser evitadas

- *Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.*
- *Otros analgésicos morfinicos, barbitúricos, benzodiacepinas: riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.*

Relacionadas con cafeína

- *Anticonceptivos orales: ralentizan la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado.*
- *Antiinfecciosos de tipo quinolonas (por ejemplo: ácido oxolínico, ciprofloxacino, etc.): pueden retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.*
- *Barbitúricos: su uso concomitante con cafeína puede antagonizar sus efectos hipnóticos o anticonvulsivantes.*
- *Bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína, o medicamentos que producen estimulación del SNC: puede ocasionar excesiva estimulación del SNC, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.*
- *Broncodilatadores adrenérgicos: su uso simultáneo con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.*
- *Cimetidina: ralentiza la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado.*
- *Disulfiram: inhibe el metabolismo de la cafeína. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.*
- *Eritromicina: puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.*
- *Fenitoína: el tratamiento concomitante aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto por lo que no evitaría la somnolencia producida por el dimenhidrinato.*
- *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 (MAO), incluyendo furazolidona, linezolidina, procarbazona y selegilina: su uso simultáneo con cafeína puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.*
- *Litio: se aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.*
- *Mexiletina: puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma. La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, simpaticomiméticos, tiroxina, etc.*
- *Tabaco: se acelera la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado.*

- *Teofilina*: la cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

Interacciones con pruebas de diagnóstico

Relacionadas con paracetamol

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

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

Relacionadas con 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.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas. Este hecho puede conducir a falsos positivos en el diagnóstico de feocromocitoma o neuroblastoma.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Paracetamol

No se han descrito problemas en humanos con paracetamol. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad.

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.

Cafeína

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. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Codeína

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

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

Al atravesar sus principios activos la barrera placentaria, no debe usarse este medicamento durante el embarazo, excepto si el posible beneficio justificase el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Paracetamol

No se han descrito problemas en humanos. 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 o 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.

Cafeína

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.

Codeína

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

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo pueden estar presentes 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 ultrarrápido 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. (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Codeína puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

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

4.8. Reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos generales:

Raras: malestar.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: hipoglucemia.

Frecuencia no conocida: acidosis metabólica con déficit aniónico elevado (ver más abajo el apartado “*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*” para más información).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos vasculares:

Raras: hipotensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: se han notificado reacciones cutáneas graves.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- **Las reacciones adversas debidas a codéína son, por lo general, raras o muy raras:**

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: somnolencia, vértigo.

Trastornos generales:

Raras: malestar.

Muy raras: fiebre.

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: estreñimiento, náuseas.

Frecuencia no conocida: pancreatitis aguda en pacientes con antecedentes de colecistectomía.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: hipoglucemia.

Trastornos respiratorios:

Raras: broncoespasmo, depresión respiratoria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

- **Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con cafeína cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:**

Trastornos del sistema nervioso: estimulación del SNC con síntomas como nerviosismo, desasosiego.

Trastornos gastrointestinales: 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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

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. Así mismo, puede aparecer fallo renal agudo. Se han notificado casos de pancreatitis.

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; puede aparecer valores de 20.000 para la AST.
- FASE IV (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica, en una sola toma, es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Este comienza a producirse

cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 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, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía IV durante un periodo de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

Adultos

1. 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.

2. Dosis de mantenimiento

a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.

b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

Niños

El volumen de la disolución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 4 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

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

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

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

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

Codeína

La ingestión accidental de dosis elevadas, o de dosis normales en población especial (ver sección 5.2), puede 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.

En estos casos se realizará un tratamiento sintomático y, si se cree necesario, lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria se administrará naloxona.

Cafeína

Los síntomas que aparecen en caso de sobredosificación de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación, latidos cardiacos irregulares) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína es principalmente sintomático y de mantenimiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opiáceos en combinación con analgésicos no opiáceos: Codeína y paracetamol.
Código ATC: N02AJ06.

Mecanismo de acción

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 anula 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.

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opioides μ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el efecto analgésico se debe a su conversión en morfina. La codeína particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

La cafeína es fundamentalmente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitor 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 y una disminución de la presión de líquido cefalorraquídeo que, en determinados tipos de cefaleas puede contribuir a aliviar el dolor.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El paracetamol se absorbe rápida y completamente por vía oral, la biodisponibilidad de paracetamol es de 75-85%.

La concentración plasmática máxima se alcanza en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. 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. 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 mayoritariamente en la 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. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Variaciones fisiopatológicas:

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.

El fosfato de codeína se absorbe a partir del tracto gastrointestinal, y desde los espacios intravasculares es rápidamente distribuido a los diversos tejidos del organismo, con especial preferencia hacia los órganos parenquimatosos como el hígado, bazo, y riñón. Tras su absorción, la codeína alcanza sus máximos niveles entre 1 y 2 horas aproximadamente después de la administración, los cuales se mantienen y persisten de 4 a 6 horas. La codeína cruza la barrera hematoencefálica y se encuentra en los tejidos fetales y en la leche materna. No se une, prácticamente, a las proteínas plasmáticas y no se acumula en los tejidos corporales. La vida media plasmática es de 2,5 a 4 horas. La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. A través de una vía metabólica menor codeína por O-desmetilación se transforma en morfina. Este paso metabólico es catalizado por el enzima CYP2D6. La eliminación de la codeína es, pues, principalmente por vía renal y el 90% de la dosis oral se excreta durante las 24 horas posteriores a la administración. Los productos excretados por la orina consisten en codeína libre y en su derivado 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.

Poblaciones especiales:

Metabolizadores CYP2D6 lentos y ultrarrápidos. La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación a la codeína-6-glucurónido, pero a través de vías metabólicas alternativas se produce O-desmetilación a morfina y N-desmetilación a norcodeína. Después de la acción de ambas enzimas O- y N-desmetilación da lugar a normorfina. La morfina y norcodeína son transformadas en glucuro-conjugados. Codeína y sus metabolitos se excretan sin cambios principalmente por el tracto urinario en 48 horas (84,4 ± 15,9%). La O-desmetilación de la codeína a morfina es catalizada por el citocromo P450 2D6 isoenzima (CYP2D6), caracterizada por su polimorfismo genético, que puede afectar a la eficacia y la toxicidad de la codeína. Los polimorfismos genéticos de CYP2D6 derivan en los fenotipos ultrarrápido, normal/extensivo y metabolizadores lentos. Los metabolizadores ultrarrápidos tienen uno o más duplicados de sus genes codificadores CYP2D6 y, por lo tanto, presentan la actividad de CYP2D6 notablemente incrementada. Estos individuos generan concentraciones plasmáticas elevadas de morfina y, consiguientemente, un mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con la morfina-(ver también secciones 4.4 y 4.6). Esto es aún más importante si el paciente tiene insuficiencia renal, que puede conducir a mayores concentraciones del metabolito activo morfina-6-glucurónido. La composición genética de CYP2D6 se puede determinar

mediante genotipado. La presencia de metabolizadores ultrarrápidos varía entre los diferentes grupos étnicos. Ocurre en el 30% de los etíopes, y en el 10% de los españoles y de la población de Italia, Turquía, Grecia y Portugal. Los metabolizadores ultrarrápidos, son, sin embargo, más raros en el norte de Europa (alrededor del 1%) y prácticamente inexistentes en Asia.

Alrededor del 7% de la población caucásica carece debido a su composición genética de una enzima CYP2D6 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos codeína puede ser menos eficaz debido a la ausencia de formación de morfina.

La cafeína se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos es de 50 a 75 minutos y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual). 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 25-36%. Se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%, la cafeína inalterada también se excreta en la orina en no más de un 2%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 (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.

Respecto a codeína, 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.

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), cambios patológicos en el tracto gastrointestinal y formación de úlceras.

Las dosis letales 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 con ratones se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del espermatozoide, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Almidón de maíz
Ácido esteárico
Povidona
Diestearato de glicerol
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Macrogol 6000
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
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

Cada envase contiene 20 comprimidos. El medicamento se presenta acondicionado y envasado por el sistema blíster (Aluminio / PVC).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Faes Farma, S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

48.371

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

Fecha de la primera autorización: 2 septiembre 1969

Fecha de la última renovación: 31 marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 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/>.