

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol/Codeína Pensa 500 mg/30 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol y 30 mg de codeína fosfato, hemihidrato (equivalente a 29,34 mg de fosfato de codeína).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son oblongos, biconvexos, ranurados por ambas caras y de color blanco.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. En caso necesario, la posología puede ajustarse a medio comprimido por toma.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años

En general, se recomienda 1 comprimido cada 6 horas. La dosis máxima por toma será de 2 comprimidos y la dosis máxima diaria será de 8 comprimidos. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico.

La duración total 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.

Población pediátrica

Niños de 12 a 18 años de edad:

Este medicamento se debe utilizar en adolescentes mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas.

Adolescentes (mayores de 12 años) y peso superior a 50 kg: 1 comprimido cada 6 horas. La dosis máxima por toma será de 1 comprimido, la dosis máxima diaria será de 4 comprimidos.

Adolescentes (mayores de 12 años) y peso superior a 40 kg: medio comprimido cada 4-6 horas. La dosis máxima por toma será de 1 comprimido, la dosis máxima diaria será de 3 comprimidos.

Niños menores de 12 años de edad:

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

Insuficiencia renal

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

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

La dosis máxima será de un comprimido por toma.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol/24 horas (4 comprimidos) y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se recomienda reducir la dosis diaria y espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas. La dosis deberá ser individualizada para cada paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Debe emplearse la dosis eficaz menor y durante el periodo mínimo de tratamiento necesario para el control adecuado de los síntomas.

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

En caso persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento. Si los síntomas empeoran o si el dolor se mantiene más de 3 días (2 días para el dolor de garganta), se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con depresión respiratoria aguda, asma aguda o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6.
- Mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con íleo paralítico o en riesgo.

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, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción hepática y renal (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 debe administrar paracetamol con precaución en pacientes con malnutrición crónica o deshidratados.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- 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 4 g.

Advertencias debidas a codeína

- Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función cardíaca, 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.

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 puede 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 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 ultra-rápidos 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 también sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

Niños con función respiratoria afectada:

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

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.

Interferencias con pruebas de diagnóstico

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. 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 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con paracetamol

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico**: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticoagulantes orales (**acenocumarol**, **warfarina**): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (**glicopirronio**, **propantelina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos**: disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (**fenitoína**, **fenobarbital**, **metilfenobarbital**, **primidona**): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado**: disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis
- **Cloranfenicol**: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida**: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina**: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida** y **domperidona**: aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid**: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- **Propranolol**: Puede potenciar la acción del paracetamol.
- Resinas de intercambio iónico (**colestiramina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Rifampicina**: aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

- **Zidovudina:** aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Relacionadas con la codeína

Asociaciones contraindicadas:

- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- Asociaciones desaconsejadas:
- Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que deberían ser evitadas:

- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos 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, benzodiazepinas: riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- Anticolinérgicos: El uso simultáneo de anticolinérgicos con codeína puede producir íleo paralítico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

- 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).

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.

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.

- 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.

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

Lactancia

- Codeína:

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 la 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 puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el lactante que pueden ser mortales.

- 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.

Los dos principios activos pueden excretarse en la leche materna y aunque a las dosis habituales las concentraciones son bajas, debe suspenderse la lactancia en caso de administración de Paracetamol/Codeína Pensa o bien interrumpir la medicación en caso de proseguir con 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.

El alcohol puede potenciar este efecto, por lo que no se deberán 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
- Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves.

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas

Muy raras: Ictericia.

Trastornos 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 del sistema nacional de notificación en www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Paracetamol

La sintomatología por sobredosis incluye, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, náuseas, depresión respiratoria, hipotensión con fallo circulatorio y coma profundo, mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al 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.

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 (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 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 superiores a 120 microgramos/ml o mayores 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, 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 I.V.** durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

I) 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.

II) Niños

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

La 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 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 en agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

Codeína

La ingestión accidental de dosis elevadas, o incluso 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no-opioides, código ATC: N02AJ06

El **paracetamol** es un derivado del p-aminofenol dotado de actividad analgésica y antipirética. El paracetamol alivia especialmente el dolor originado en estructuras somáticas, como músculos, articulaciones y terminaciones nerviosas (mialgias, artralgiás y neuralgias respectivamente), así como en las cefaleas. El paracetamol no produce irritación o erosión gástrica y su uso no se asocia a alteraciones de la coagulación. Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

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

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

Sin embargo, el riesgo de habituación y dependencia de la codeína es muy inferior al de la morfina por su casi nula 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, lo que permite su adecuado uso farmacológico como analgésico. 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 es debido a que la codeína, al igual que otros opiáceos, actúa a nivel de los receptores para el dolor, que son diferentes a los de la tos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El **paracetamol** se absorbe rápidamente por vía oral, presentando un Tmax a los 30-60 minutos de su administración. La vida media es de 1-4 horas pero puede prolongarse en casos de sobredosis aguda, en algunas enfermedades hepáticas y en personas de edad avanzada y neonatos. Su acción analgésica persiste habitualmente de 3 a 4 horas.

El **fosfato de codeína** se absorbe a partir del tracto gastrointestinal. 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.

Distribución

El **paracetamol** se distribuye uniformemente por la mayoría de tejidos y fluidos. A las concentraciones terapéuticas no se une a las proteínas plasmáticas, pero a dosis superiores que pueden comportar intoxicación se une en un 15-20 %.

El **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. 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.

Biotransformación

El **paracetamol** sufre una extensa metabolización hepática principalmente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Dosis elevadas pueden saturar estos 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.

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.

Eliminación

Se excretan por vía renal los metabolitos de **paracetamol**, principalmente conjugados y únicamente se detecta en orina un 2-5 % de paracetamol inalterado.

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

Codeína: 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 ($84,4 \pm 15,9\%$). 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 ultrarrápidos, 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 ausencia de formación de morfina.

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado

Ácido esteárico

Povidona

Crospovidona

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio de origen vegetal

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC-blanco opaco/Al

Cada envase contiene 20 comprimidos.

El envase clínico contiene 500 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pensa Pharma, S.A.

c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3

46015 Valencia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.781

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

Julio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2017