

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AnalgiPlus 500 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de paracetamol y 30 mg de codeína fosfato hemihidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos 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

Dolor de intensidad moderada.

La codeína está indicada 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.

Adultos y niños 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.

No se recomienda la administración de AnalgiPlus en niños menores de 15 años.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Debe limitarse a 3 días y si no se alcanza un alivio eficaz del dolor, se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que consulten a un médico.

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).

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	500 mg cada 6h

<10 ml/min	500 mg cada 8h
------------	----------------

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad muy avanzada, se recomienda reducir la dosis diaria y espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas.

Forma de administración

Vía oral.

La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico.

Objetivos e interrupción del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento con AnalgiPlus, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento en la que se incluyan la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización del tratamiento, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe existir un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar la interrupción y ajustar las dosis, si fuera necesario. Cuando un paciente ya no necesite ser tratado con codeína, podría ser recomendable reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es adecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína.
- 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

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, insuficiencia cardiorrespiratoria crónica, asma bronquial, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Al igual que con todos los analgésicos, deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

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 manifestaron en el 5% de los ensayados.

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.

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

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.

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.

- **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 postoperatorio en niños:* ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración postoperatoria 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 ancianos y niños:* las personas de edad avanzada suelen ser más sensibles a los efectos y reacciones adversas de este medicamento. El preparado no debe administrarse a niños menores de 15 años.
- *Uso en deportistas:* se informará a los deportistas que este medicamento contiene codeína, componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.
- *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño incluida la apnea central del sueño:* Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.
- *Trastornos hepatobiliares:* la codeína puede provocar disfunción y espasmos en el esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, codeína/paracetamol se debe administrar con precaución a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.
- *Hiperalgia:* Al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, debe considerarse la posibilidad de hiperalgia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.
- *Tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia):* con la administración repetida de opioides como AnalgiPlus, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por uso de opioides (TUO). El uso repetido de AnalgiPlus puede producir TUO. Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de AnalgiPlus pueden causar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de comenzar el tratamiento con AnalgiPlus y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes del tratamiento y durante este, también debe informarse al paciente del riesgo de TUO y de sus signos. Si se manifiestan estos signos, debe indicarse a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Se debe supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (p. ej., pedir demasiado pronto la recarga de un medicamento). También se deberá supervisar el uso concomitante de opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, se deberá considerar la consulta con un especialista en adicciones

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones medicamentosas

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 de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina**: aunque se ha 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.
- *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 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.
- *eE uso concomitante de AnalgiPlus con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte.*
- *Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas:* riesgo mayor de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se recomienda no administrar AnalgiPlus 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.).

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas con paracetamol. 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.

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 la observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto.

Lactancia

Los dos principios activos pueden excretarse en la leche materna y aunque a las dosis habituales las concentraciones son bajas, es aconsejable suspender la lactancia en caso de administración de AnalgiPlus o bien interrumpir la medicación en caso de proseguir con la lactancia.

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

Debe tenerse precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa y, en general, en todas aquellas actividades donde la falta de concentración y destreza suponga un riesgo. El alcohol puede potenciar los efectos del medicamento por lo que se recomienda no tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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.

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 cardíacos:

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).

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.

Frecuencia no conocida: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: disfunción del esfínter de Oddi.

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.

Dependencia del fármaco: El uso repetido de AnalgiPlus puede conducir a la dependencia del fármaco, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia del fármaco puede variar en función de los factores de riesgo propios de cada paciente, de la dosis y de la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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: <https://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, 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; 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 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son 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 I.V.** durante un período 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

- 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.
- 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 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 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 muy elevadas 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: Opiáceos en combinación con analgésicos no opiáceos: Codeína y paracetamol, código ATC: N02AJ06.

Los principios activos de AnalgiPlus, paracetamol y codeína, están dotados de acciones farmacológicas bien definidas y conocidas desde hace muchos años. Por otra parte, diversos estudios corroboran que la asociación de un analgésico como el paracetamol con un opiáceo débil como la codeína, potencia la acción analgésica de ambos, destacando que las dosis eficaces en estos casos están muy alejadas de las que podrían producir dependencia y toxicidad. El conjunto de efectos farmacológicos de carácter analgésico obtenidos por la asociación hace que la especialidad esté indicada en el tratamiento del dolor de intensidad moderada.

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, artralgias 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. El efecto analgésico del paracetamol no se encuentra asociado con una actividad antiinflamatoria y parece estar relacionado con la sensibilidad del fármaco sobre los sistemas de síntesis de prostaglandinas centrales y periféricas. Se ha demostrado que el paracetamol es un potente inhibidor de la prostaglandinsintetasa y éste es el efecto presumiblemente responsable de su actividad analgésica. La actividad antipirética del paracetamol se manifiesta con intensidad y rapidez. El paracetamol probablemente produce la antipiresis actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura para producir una vasodilatación periférica. La acción a nivel central probablemente es el resultado de su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas y otras sustancias en el hipotálamo.

La **codeína** es un analgésico débil de acción central derivado de la morfina. 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 analgesia producida por opiáceos es debida a acciones a distintos niveles del SNC en los que se encuentran involucrados diversos sistemas de neurotransmisores. 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.

La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol se absorbe rápidamente por vía oral, presentando un Tmax a los 30-60 minutos de su administración. El paracetamol se distribuye uniformemente por la mayoría de tejidos y fluidos. La vida media es de 1-4 horas, y no varía en situaciones de insuficiencia renal, pero puede prolongarse en casos de sobredosis aguda, en algunas enfermedades hepáticas y en ancianos y neonatos. Su acción analgésica persiste habitualmente de 3 a 4 horas. 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 paracetamol sufre una extensa metabolización hepática principalmente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Se excretan por vía renal los metabolitos, principalmente conjugados y únicamente se detecta en orina un 2-5 % de paracetamol inalterado.

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 en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. 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.

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.

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

Núcleo

Palmitoestearato de glicerol
Estearato de magnesio
Croscarmelosa sódica
Almidón de maíz
Acido esteárico
Povidona

Recubrimiento

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Estearato de polioxilo-40
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

2 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 recubiertos con película. El medicamento se presenta acondicionado y envasado por el sistema "blister" (Aluminio / PVC) que individualiza y protege a cada forma farmacéutica.

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

63.118

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

Fecha de la primera autorización: 23 mayo 2000
Fecha de la última revalidación: 1 mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

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/>.