

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actron Compuesto 267 mg / 133 mg / 40 mg comprimidos efervescentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido efervescente contiene:

Ácido acetilsalicílico, 267 mg

Paracetamol, 133 mg

Cafeína, 40 mg

Excipientes con efecto conocido: sodio, 472 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos efervescentes.

Los comprimidos son redondos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados y estados febriles en adultos y adolescentes a partir de 16 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 16 años: la dosis recomendada es de 1 comprimido por toma cada 8 horas hasta un máximo de 3 comprimidos en 24 horas.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Niños y adolescentes a partir de 16 años: No utilizar este medicamento en menores de 16 años (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: reducir la dosis (ver secciones 4.3. Advertencias y 4.4. Contraindicaciones).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Los comprimidos se toman totalmente disueltos en un vaso de agua y una vez haya cesado el burbujeo.

No debe tomar este medicamento con el estómago vacío, por lo que se recomienda tomar el medicamento con las comidas o con algún alimento, especialmente si se notan molestias digestivas.

La administración de este medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

Si la fiebre persiste más de 3 días, el dolor más de 5 días o bien el paciente empeora o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

Si estima que la acción de Actron Compuesto es demasiado fuerte o débil comuníquesele a su médico o farmacéutico.

4.3. Contraindicaciones

No administrar en caso de:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, al paracetamol, a la cafeína (o derivados de ésta, aminofilina, teofilina,...) o a cualquiera de los demás excipientes de este medicamento, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Úlcera gastroduodenal activa, crónica, recurrente o severa; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con historia de asma o asma inducida por la administración de salicilatos o medicamentos con una acción similar, particularmente antiinflamatorios no esteroideos.
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Diátesis hemorrágica.
- Insuficiencia cardíaca, renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Toma concomitante junto con administraciones de metotrexato a dosis de 15 mg/semana o más (ver sección 4.5).
- Insomnio o estados de ansiedad, por su acción estimulante del Sistema Nervioso central.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión no controlada.
- Insomnio o estados de ansiedad, por su acción estimulante del Sistema Nervioso Central.
- Alteraciones psíquicas que cursen con excitación nerviosa y epilepsia, ya que puede aumentar el riesgo de aparición de convulsiones.
- Niños menores de 16 años con procesos febriles, ya que el uso de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave.
- Tercer trimestre del embarazo.

No se debe administrar este medicamento a menores de 16 años debido a su contenido en cafeína.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debidas al ácido acetilsalicílico

Los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico se debe evaluar su administración con precaución en los siguientes casos:

- Población pediátrica: Los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico no deben administrarse a los niños, en particular a los menores de 16 años y a los adolescentes que padecen enfermedades virales con fiebre o sin fiebre sin consultar al médico o farmacéutico. En algunas enfermedades víricas, especialmente gripe A, gripe B y varicela, hay riesgo de aparición del Síndrome de Reye. La aparición del síndrome de Reye es muy rara pero ésta es una enfermedad muy grave que requiere atención médica inmediata. El riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la toma concomitante de ácido acetilsalicílico, sin embargo no se ha probado ninguna relación causa-efecto entre ellos. Si se presentan vómitos continuos o letargo, esto podría ser un síntoma del padecer el síndrome de Reye por lo que deberá suprimirse el tratamiento inmediatamente y consultar al médico o farmacéutico.
- Toma concomitante de alcohol: No debe ingerirse alcohol, ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por el ácido acetilsalicílico. La utilización del ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,...- al día) puede

provocar hemorragia gástrica. Por otra parte, el medicamento puede provocar daño hepático por contener paracetamol.

- Pacientes mayores de 65 años: Esta población es más sensible a sufrir los efectos adversos de este medicamento.
- Riesgo de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto: El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. Es especialmente importante en caso de aumento de la dosis, en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica incluyendo úlcera crónica o recurrente, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación o en pacientes que poseen historia de hemorragias gastrointestinales. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.
- Tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas: Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes (ver sección 4.5). En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste se deberá supervisar, advirtiéndole al paciente de posibles signos y síntomas de la interacción entre dichos medicamentos (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico en caso de que notara alguno de los síntomas.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- hipersensibilidad a analgésicos/antiinflamatorios/antirreumáticos y en presencia de otras alergias
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial
- disfunción renal y hepática

Se recomienda precaución en ancianos sobre todo con insuficiencia renal, o que tengan niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

El ácido acetilsalicílico puede producir broncoespasmo y producir ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son asma preexistente, fiebre, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esta situación también se debe aplicar a pacientes con alergias.

Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

A dosis bajas el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. Esto probablemente aumenta la probabilidad de ataques de gota en pacientes con predisposición.

No administrar sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

Debidas al paracetamol

- El paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal y hepática grave o

infecciones que afectan al hígado como hepatitis viral (en este caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos). Estos pacientes deben consultar al médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento ya que puede ser necesario un ajuste de la dosis.

- Los pacientes que sufren de enfermedades renales deben consultar al médico o farmacéutico antes de tomar paracetamol ya que podría ser necesario ajustar la dosis. En el caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina < 10 ml/min) el médico o farmacéutico debe evaluar la relación beneficio/riesgo de la administración de este medicamento. Se debe asegurar un ajuste de la dosis y una monitorización continua de los niveles de creatinina.
- Debido a la hepatotoxicidad del paracetamol, éste no debe ser tomado a dosis más elevadas o durante un periodo de tiempo mayor que los recomendados. El uso del paracetamol por periodos de tiempo mayores que los recomendados puede producir secuelas hepáticas serias, tales como cirrosis hepáticas. Una sobredosis aguda o crónica puede llevar a una hepatotoxicidad seria, en ocasiones con resultados letales (ver sección 4.9).
- La administración de dosis terapéuticas de paracetamol puede producir un aumento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT).
- En general, una administración continuada de paracetamol, especialmente la administración de paracetamol con otros analgésicos puede producir un daño renal permanente y produce un riesgo de fallo renal (nefropatía analgésica).
- El uso prolongado de dosis altas de paracetamol puede producir daño renal y hepático. Las condiciones que acentúan la hepatotoxicidad oxidativa y la disminución de la reserva de glutatión hepática como el uso concomitante de drogas, alcoholismo, sepsis o diabetes mellitus puede llevar a un riesgo aumentado de la toxicidad hepática al paracetamol a dosis terapéuticas.
- En casos muy raros se han notificado reacciones cutáneas graves. En caso de enrojecimiento de la piel, erupción, ampollas o descamación se debe interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente a un médico (ver sección 4.8).
- La administración de paracetamol en pacientes que sufren el síndrome de Gylbert puede llevar a un aumento de la hiperbilirrubinemia y a los síntomas clínicos de la misma como ictericia. Por consiguiente, estos a estos pacientes se les debe administrar paracetamol con precaución.
- Se debe evitar el uso concomitante con otros medicamentos que contengan paracetamol.
- Los pacientes con deficiencia hereditaria a la Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa deben consultar a su médico o farmacéutico antes de tomar paracetamol (por riesgo de anemia hemolítica).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas – cerveza, vino, licor,...) puede provocarles 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 reacciones broncoespásticas con *paracetamol* (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en altas dosis.
- Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Debidas a la cafeína

- Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos, ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre.
- Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína, por lo que no deberían tomar este medicamento.
- En pacientes con insuficiencia hepática, se deberá realizar un ajuste de la posología, ya que la cafeína se metaboliza fundamentalmente en el hígado.
- En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud.

- En pacientes con hiperfunción tiroidea y en aquellos con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis, la cafeína debe ser administrada con precaución.
- En algunos pacientes, a pesar de la presencia de la cafeína, se puede producir sedación o somnolencia. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del sistema Nervioso Central (ver sección 4.5).

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días la fiebre durante más de 3 días, o bien el paciente empeora o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

Advertencias especiales sobre excipientes

Este medicamento contiene 472 mg de sodio por comprimido, equivalente a 24% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 72% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Actron Compuesto tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ácido acetilsalicílico:

- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con salicilatos:** la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. La administración conjunta del ácido acetilsalicílico disminuye la tasa de absorción de los siguientes AINEs: indometacina, fenoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, diclofenaco y piroxicam.
- **Ibuprofeno:** datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- **Corticoides, excepto hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison:** El tratamiento simultáneo en pacientes que están tomando corticoesteroides provoca una disminución del nivel de salicilatos en sangre y un riesgo de sobredosis de salicilatos tras este tratamiento se puede eliminar a través del aumento de la eliminación de salicilatos por los corticoides. La administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante (ver Apdo. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- **Diuréticos en combinación con ácido acetilsalicílico:** producen una disminución de la filtración glomerular ya que produce una disminución en la síntesis de prostaglandinas renales. Los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs):** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular debido a un efecto sinérgico, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- **Anticoagulantes:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio) (ver Apdo. 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

- **Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. (ver Apdo. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- **Otros antihipertensivos (β -bloqueantes):** el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- **Antidiabéticos, por ejemplo insulina y sulfonilureas:** la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas. Debido al efecto hipoglucémico del ácido acetilsalicílico se produce el desplazamiento de las sulfonilureas de su proteína de unión al plasma a altas dosis de ácido acetilsalicílico.
- **Ciclosporina:** los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- **Vancomicina:** el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- **Interferón α :** el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .
- **Alcohol etílico:** la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de daño en la mucosa gastrointestinal y aumento del tiempo de hemorragia digestiva debido al efecto aditivo del alcohol y el ácido acetilsalicílico.
- **Cimetidina y Ranitidina:** la toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración conjunta de estas sustancias
- **Litio:** se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.
- **Metotrexato:** La administración de Metotrexato a dosis de 15 mg/semana junto con AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad (se produce una disminución del aclaramiento renal del metotrexato por los agentes antiinflamatorios en general y un desplazamiento de su proteína de unión al plasma por los salicilatos (ver sección 4.3). Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.
También deberá tenerse en cuenta con especial precaución el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato (menos de 15 mg/semana ya que se produce una disminución de la claridad renal del metotrexato por los agentes antiinflamatorios en general y un desplazamiento de su proteína de unión al plasma por los salicilatos), especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.
- **Uricosúricos como el probenecid y el benzobromaron:** la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos (competición de la eliminación renal del ácido úrico) produce una disminución de la excreción del ácido salicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos de ácido acetilsalicílico.
- **Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
- **Digoxina:** los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos debido a una disminución en la excreción renal. No se recomienda el uso concomitante de

digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

- **Barbitúricos:** el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
- **Zidovudina:** el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático y por tanto aumentar su toxicidad. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.
- **Ácido valproico:** la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico aumentando su toxicidad.
- **Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína debido al desplazamiento de los receptores proteínicos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico

El ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; reducción (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina; reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

Orina: Reducción (biológica) de estriol; reducción (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

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 del hígado (rifampicina, determinados hipnóticos y antiepilépticos, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, incluso tras la toma de dosis de paracetamol que de cualquier otra forma serían inofensivas. Esto es especialmente importante cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico:** Se produce la potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** El paracetamol (o sus metabolitos) interfieren con enzimas implicadas en el factor de síntesis de la coagulación de la vitamina K. Las interacciones entre el paracetamol y los anticoagulantes orales pueden producir una potenciación del efecto anticoagulante por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación y pueden por lo tanto producir un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto los pacientes que toman anticoagulantes orales no deben tomar paracetamol durante periodos prolongados sin supervisión médica.

No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe

terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- **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. Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se esté en tratamiento con anticonvulsivantes.
- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico y por tanto, un retraso en el inicio de la acción.
- **Cloranfenicol:** la combinación con cloranfenicol puede prolongar la vida media de este y por lo tanto provocar la potenciación de la toxicidad del mismo.
- **Tropisetron y granisetron, antagonistas del tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina:** la administración de estos medicamentos puede inhibir el efecto analgésico del paracetamol debido a una interacción farmacodinámica entre ambos.
- **Probenecid:** Incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Zidovudina (AZT):** El uso simultáneo con paracetamol aumenta el riesgo de disminuir el nivel de glóbulos blancos (neutropenia). Por lo tanto el paracetamol no debe ser administrado junto con AZT, excepto bajo indicación médica.
- **Propranolol:** Aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **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.
- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Cafeína

- El **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.
- El uso concomitante de **cafeína y barbitúricos** puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- El uso simultáneo de **broncodilatadores adrenérgicos** con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral. .
- La **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 ingesta simultánea de este medicamento con **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.
- La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, **simpaticomiméticos, tiroxina**, etc.

- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los **anticonceptivos orales, la cimetidina y el disulfiram**, mientras que es acelerada por el tabaco.
- La cafeína reduce la excreción de **teofilina** e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo **efedrina**.
- El uso simultáneo con **antiinfecciosos de tipo quinolonas (por ejemplo: ácido oxolínico, ciprofloxacino, etc.)** puede retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.
- El uso simultáneo con **litio** aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- El uso simultáneo con **inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO)**, incluyendo furazolidona, linezolidina, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- La cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas
- La **eritromicina** puede disminuir el aclaramiento de la cafeína
- El tratamiento concomitante con el **antiepiléptico fenitoína** aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto por lo que no evitaría la somnolencia producida por el dimenhidrinato.
- La cafeína antagoniza los efectos sedantes de **algunos antihistamínicos**.
- En el caso de sustancias con un amplio espectro de acción (ej. benzodiazepinas) las interacciones pueden variar individualmente y pueden ser impredecibles.
- La cafeína puede interactuar con fármacos que metabolizan con el citocromo P450 1A2.

Interferencias con pruebas de diagnóstico.

- 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.
- 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

Ácido acetilsalicílico:

El ácido acetilsalicílico y el paracetamol atraviesan la barrera placentaria.

El uso de salicilatos en los 3 primeros meses del embarazo se ha asociado en varios estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de malformaciones (paladar hendido, malformaciones cardíacas). Con dosis terapéuticas normales, este riesgo parece ser bajo.

A partir de la semana 20 de embarazo, la toma de este medicamento puede causar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo así como en mujeres que están planificando un embarazo, la dosis debería ser la más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible. Se deberá considerar realizar un seguimiento prenatal para controlar la presencia de oligohidramnios y la constricción del conducto arterioso después de la exposición a este medicamento durante varios días a partir de la

semana 20 de gestación. El tratamiento deberá interrumpirse si se detectan oligohidramnios o una constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, debido al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina, el feto puede estar expuesto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (cierre/constricción prematura del ductus arterioso e hipertensión pulmonar).

Disfunción renal (ver arriba).

La madre y el niño, al final del embarazo, pueden estar expuestos a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o prolongación del parto.

Por consiguiente, el ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Paracetamol:

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

No se recomienda el uso de paracetamol en combinación con otros medicamentos durante el embarazo, ya que su seguridad en estas condiciones no ha sido demostrada.

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.

Lactancia

El ácido acetilsalicílico, los salicilatos y sus metabolitos se excretan a través de la leche materna en pequeñas cantidades.

El niño lactante ingiere una cantidad pequeña después de una dosis única. No obstante, si la madre ingiere dosis grandes, se puede producir efectos adversos en el lactante.

Debido a que no se han observado efectos adversos en el recién nacido tras el uso ocasional de salicilatos, la interrupción de la lactancia no es normalmente necesaria. Sin embargo, si se toman salicilatos de manera regular o a altas dosis, la lactancia debería ser rápidamente interrumpida.

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

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 ó 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.

No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. El paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Aunque no se han descrito reacciones adversas hasta ahora, sólo se debe utilizar paracetamol durante la lactancia bajo prescripción médica.

La cafeína se excreta en 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.

Fertilidad

Ácido acetilsalicílico

En base a las limitadas publicaciones disponibles, los estudios en humanos mostraron efectos no consistentes del ácido acetilsalicílico en el deterioro de la fertilidad y no hay una evidencia concluyente de los estudios en animales.

Paracetamol

Existe cierta evidencia que demuestra que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden provocar una disminución de la fertilidad de la mujer por un efecto en la ovulación el cual es reversible tras la retirada del tratamiento. Debido a que se cree que el paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas es posible que pueda afectar a la fertilidad, a pesar de no estar demostrado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia o vértigos con la toma de paracetamol, por lo que los pacientes deben tener precaución al realizar actividades que requieran alerta.

4.8. Reacciones adversas

Ácido acetilsalicílico:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas más características son:

- | | |
|---|--|
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes ($\geq 1/100$, < 10):
- úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal y gastrointestinal, dispepsia, náuseas, vómitos.
Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
- inflamación gastrointestinal,
Muy raros ($< 1/10.000$):
- hemorragia de la úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia del tracto gastrointestinal. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes ($\geq 1/100$, < 10):
- espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis, enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico, edema, congestión nasal. |

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes ($\geq 1/100$, < 10): - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema, prurito, hematomas.
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Frecuentes ($\geq 1/100$, < 10): - aumento del riesgo de hemorragia, hipoprotrombinemia (con dosis altas), hemorragias asociadas al procedimiento, epistaxis, hemorragias urogenitales, sangrado gingival, hematomas. Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) - Las hemorragias pueden llevar a anemias hemorrágicas/deficiencia de hierro (debido a sangrados ocultos) que presentan los síntomas típicos, tales como astenia, palidez, hipoerfusión. Muy raros ($< 1/10.000$): - En casos raros se ha experimentado hemorragia cerebral (especialmente en pacientes con hipertensión no controlada y que toman concomitantemente agentes antihemostáticos, que en casos especiales han llevado a peligro para la vida).
Trastornos generales	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): - síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver Apdo. 4.3).
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) - hepatotoxicidad (particularmente en pacientes con artritis juvenil). Muy raros ($< 1/10.000$): - disfunción hepática transitoria con aumento del nivel de las transaminasas del hígado.

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

Trastornos generales	- cefalea
Trastornos del sistema nervioso	- mareos, vértigos
Trastornos psiquiátricos	- confusión
Trastornos del oído y del laberinto	- tinnitus, sordera
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	- sudoración
Trastornos renales y urinarios	- insuficiencia renal, lesión renal aguda y nefritis intersticial aguda
Trastornos gastrointestinales	- enfermedad diafragmática intestinal

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Paracetamol:

Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización del paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica. En muy raros casos se han notificado reacciones cutáneas graves.

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación están basadas en notificaciones espontáneas y su frecuencia no ha sido establecida con exactitud:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trastornos del recuento en la sangre que incluyen

- trombocitopenia púrpura, pancitopenia asociadas al paracetamol.
- Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, molestias de estómago, diarrea y dolor abdominal.
 - Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática, hepatitis, insuficiencia hepática, hepatitis así como también fallo hepático dependiente de la dosis, necrosis hepática (incluyendo resultados letales). La administración crónica puede llevar a fibrosis hepática, cirrosis hepática que pueden llevar a resultados letales (ver secciones 4.4 y 4.9).
 - Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones alérgicas, reacción anafiláctica y shock anafiláctico.
 - Trastornos del sistema nervioso: mareos, vértigo y somnolencia.
 - Trastornos renales y urinarios: daño renal especialmente en casos de sobredosis.
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo y asma incluyendo el síndrome de asma analgésico.
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis alérgica, erupción, prurito, urticaria, edema y angioedema alérgico, erupciones pustulosas severas generalizadas, brotes, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales).

Cafeína:

- Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$). afectan principalmente al Sistema Nervioso Central: insomnio, agitación y excitación.
- Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náuseas, vómitos, diarrea, gastralgia, cefalea, tinnitus, desorientación, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia, arritmia cardiaca, irritabilidad, sofocos, taquipnea, poliuria; con dosis altas, se pueden producir cuadros de neurosis y de ansiedad.
- El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso en que el paciente experimente algún episodio de mareos o palpitaciones.

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

Ácido acetilsalicílico:

Con dosis de más de 100 mg/kg/día durante más de dos días puede producir salicilismo.

Toxicidad crónica

Puede ser insidiosa ya que los signos y síntomas no son específicos. La intoxicación ligera por salicilatos o salicilismo normalmente aparece tras el uso repetido de grandes dosis. Los síntomas de la intoxicación son: mareos, vértigos, tinnitus, zumbido en los oídos, náuseas, vómitos, sordera, sudores, dolor de cabeza y confusión, vasodilatación e hiperventilación, cefalea, visión borrosa y ocasionalmente diarrea- son indicios de sobredosis. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del ácido acetilsalicílico. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Los síntomas de la toxicidad crónica pueden ser controlados reduciendo la dosis.

El zumbido en los oídos suele ocurrir a concentraciones plasmáticas de 150 a 300 $\mu\text{g/ml}$. Efectos adversos más serios aparecen a concentraciones por encima de 300 $\mu\text{g/ml}$.

Toxicidad aguda

La característica principal de la toxicidad aguda es la alteración en el equilibrio ácido-base (varía dependiendo de la edad y severidad de la intoxicación), lo que puede influir en la toxicidad de los

salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. La presentación más común para los niños es la acidosis metabólica. La estimulación de la respiración produce hiperventilación y alcalosis respiratoria. La fosforilación oxidativa deteriorada produce acidosis metabólica.

En el cuadro de intoxicación por salicilatos ocurren hasta cierto grado los dos síntomas, pero tiende a predominar el componente metabólico en los niños hasta los 4 años, mientras que en los niños mayores y adultos es más común la alcalosis respiratoria.

La severidad de la intoxicación no se puede estimar solamente con la concentración en el plasma. La absorción del ácido acetilsalicílico puede verse disminuida debido a un enlentecimiento del vaciado gástrico, formación de cálculos en el estómago, o como resultado de la ingesta de preparaciones recubiertas entéricas.

Son indicios de intoxicación aguda trastornos neurológicos, tales como la confusión, delirio, convulsiones y coma.

Signos de salicilismo aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de salicilato sobrepasan 300 mg/l.

Se necesitan medidas de apoyo para adultos con concentraciones plasmáticas de salicilato de más de 500 mg/l y para niños cuando las concentraciones sobrepasan 300 mg/l.

Medidas terapéuticas y de apoyo: La intoxicación por la administración de ácido acetilsalicílico es determinado por su extensión, etapa y síntomas clínicos y de acuerdo con las técnicas standards de sobredosis. No hay antídoto contra la intoxicación por salicilatos. En el caso de una supuesta sobredosis, el paciente debe mantenerse bajo observación durante por lo menos 24 horas, puesto que durante varias horas pueden no ponerse en evidencia los síntomas y niveles de salicilato en sangre. Se trata la sobredosis con lavado gástrico, diuresis alcalina forzada y terapia de apoyo. Puede precisarse la restauración del equilibrio ácido-base junto con hemodiálisis, en los casos agudos.

Debido a la complejidad de los efectos patológicos de la intoxicación por salicilatos, los síntomas y los signos de la intoxicación pueden incluir:

<i>Señales y síntomas</i>	<i>Efectos</i>	<i>Medidas Terapéuticas</i>
INTOXICACIÓN LIGERA A MODERADA		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada.
Tachypnoea, hiperventilación, alcalosis respiratorio	Alkalemia, alcaluria	Administración de fluidos y electrolitos
Diaforesis		
Náuseas, vómitos		
INTOXICACIÓN DE MODERADA A SEVERA		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada, hemodiálisis en casos severos.
Alkalosis respiratoria con acidosis metabólica compensatoria.	Acidemia, aciduria	Administración de fluidos y electrolitos

Hiperpirexia		Administración de fluidos y electrolitos
Respiratorio: ámbito desde hiperventilación, edema pulmonar no cardiológico hasta dificultad respiratoria, asfixia		
Cardiovascular: desde disarritmias, hipotensión hasta dificultad cardiovascular	Por ejemplo, presión sanguínea, alteración de la ECG	
Pérdida de fluidos y electrolitos: deshidratación, oliguria hasta fallo renal.	Por ejemplo, hipercalemia, hipernatremia, hiponatremia, alteración de la función renal.	Administración de fluidos y electrolitos
Disfunción del metabolismo de la glucosa, cetosis	Hiperglucemia, hipoglucemia (especialmente en niños) Aumento de los niveles de acetona	
Tinnitus, sordera		
Gastrointestinales: sangrado gastrointestinal		
Hematológicos: desde inhibición plaquetaria hasta coagulopatía.	Por ejemplo: hipoprotrombinemia, prolongación de la PT	
Neurológicos: encefalopatía tóxica, depresión CNS con manifestaciones que van desde el letargo, confusión hasta coma y ataques de apoplejía.		

Paracetamol:

En caso de sobredosis consultar al médico o al centro de toxicología inmediatamente. Una atención médica inmediata es crítica tanto para los adultos como para los niños incluso si los signos de intoxicación o los síntomas no son aparentes.

Toxicidad aguda

El efecto más importante de la intoxicación severa es la hepatotoxicidad: daño hepatocelular se produce por la unión de los metabolitos reactivos del paracetamol con las proteínas de las células del hígado. A dosis terapéuticas estos metabolitos están unidos por el glutatión, formando conjugados no tóxicos. En una situación de sobredosis masiva el suministro de SH-dadores al hígado (que promueven la formación de glutatión) se agota, los metabolitos tóxicos se acumulan y se produce la necrosis de las células del hígado con la consecuente insuficiencia de la función del hígado que evoluciona a coma hepático. El daño renal como resultado de una necrosis tubular renal también se ha descrito independientemente.

El límite de la sobredosis puede verse disminuido en pacientes que toman ciertos medicamentos o alcohol, o que están seriamente desnutridos.

Toxicidad crónica

La toxicidad crónica incluye diversas insuficiencias hepáticas (ver sección Síntomas de la intoxicación). Los datos relacionados con la toxicidad crónica y particularmente la nefrotoxicidad del paracetamol son controvertidos.

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.

Síntomas de la intoxicación:

La aparición de sobredosis aguda está caracterizada por, náuseas, mareos y vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática, sudores y malestar general. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La intoxicación por paracetamol hace que el tamaño del hígado aumente rápidamente, los niveles de transaminasas y bilirrubina se elevan, el tiempo de la protrombina llega a ser patológico, el rendimiento urinario falla, se puede desarrollar una ligera azotemia. Una sobredosificación aguda y/o crónica puede desarrollar una hipopotasemia y acidosis metabólica (incluyendo la acidosis láctica). Manifestaciones clínicas tras 3 ó 5 días suelen ser ictericia, fiebre, feto hepático, diátesis hemorrágica, hipoglucemia y fallo del hígado. El fallo hepático puede progresar a todas las etapas de la encefalopatía hepática, edema cerebral y muerte.

El fallo renal severo con necrosis tubular severa, es sugerido por dolor de las entrañas, hematuria y proteinuria pueden desarrollarse incluso en ausencia de daño severo en el hígado

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 aunque los síntomas puede que no desaparezcan completamente; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.
- Fase III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST.
- Fase IV (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 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 superiores a 120 µg/ml o superiores 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 de la intoxicación

Se debe llevar a cabo un cuidado médico intensivo incluyendo monitorización de los signos vitales, control de diferentes parámetros de laboratorio y estado circulatorio.

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión. Asimismo la hemodiálisis y la hemoperfusión ayudan a la eliminación de la sustancia. Se recomienda controlar el nivel plasmático de paracetamol.

Si se sospecha una intoxicación de paracetamol se debe administrar por vía intravenosa SH-dadores (por ejemplo, metionina, cistamina o N-acetilcisteína) dentro de las 10 horas siguientes a la ingestión ya que ellos se conjugan con los metabolitos reactivos y de esta manera ayudan a su desintoxicación. N-Acetilcisteína. La N-Acetilcisteína puede servir de protección hasta un cierto grado tras 48 horas de la ingestión.

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

Adultos:

Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

Dosis de mantenimiento: 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 8 horas, tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

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

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

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

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

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

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) y de irritación gastrointestinal (nauseas, 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 Terapéutico: Combinaciones con ácido acetilsalicílico.
Código ATC: N02BA51

La actividad terapéutica de Actron Compuesto se basa en las siguientes propiedades farmacológicas de los principios activos:

El **ácido acetilsalicílico** pertenece al grupo de fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El efecto analgésico del ácido acetilsalicílico se realiza periféricamente a causa de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, lo que impide la estimulación de los receptores del dolor por la bradiquinina y otras sustancias. Asimismo, en el alivio del dolor son posibles efectos centrales sobre el hipotálamo.

El efecto antipirético parece ser debido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, aunque los núcleos del hipotálamo tienen un papel significativo en el control de estos mecanismos periféricos.

El ácido acetilsalicílico inhibe la formación del tromboxano A₂, por la acetilación de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Este efecto antiagregante es irreversible durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, implican que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

El **paracetamol** es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vaso-dilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

La **cafeína** es básicamente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitorio de la adenosina en el SNC. La cafeína mitiga los síntomas de cansancio y favorece la motivación psíquica y la capacidad mental. 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 del líquido cefalorraquídeo que, en determinados tipos de cefalea, puede contribuir a aliviar el dolor.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ácido acetilsalicílico:

Absorción: La absorción es generalmente rápida y completa tras la administración oral. Durante y después de su absorción, el ácido acetilsalicílico se convierte en su principal metabolito activo, el ácido salicílico. El alimento disminuye la velocidad pero no el grado de absorción.

Generalmente, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de 18-30 minutos para el ácido acetilsalicílico y después de 0,72-2 horas para el ácido salicílico, respectivamente, dependiendo de la formulación. La adición de cafeína da lugar a una pequeña o nula variabilidad en los parámetros farmacocinéticos del ácido acetilsalicílico.

Distribución: El *ácido acetilsalicílico* y el ácido salicílico se unen parcialmente con las proteínas séricas, y principalmente con la albúmina. El valor normal de la unión a las proteínas del ácido salicílico es del 80 al 90%, administrado en concentraciones plasmáticas terapéuticas. El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se distribuyen en el fluido sinovial, el sistema nervioso central y la saliva. El ácido salicílico cruza fácilmente la placenta, y a dosis altas, pasa a la leche materna.

Metabolismo/ Biotransformación: El ácido acetilsalicílico se convierte en su principal metabolito, el ácido salicílico, con una vida media de 15-20 minutos, independientemente de la dosis. El grupo acetyl del ácido acetilsalicílico empieza a hidrolizarse incluso durante su paso por la mucosa intestinal, pero este proceso se da principalmente en el hígado. Los metabolitos del ácido salicílico son ácido salicílico, glucurónido salicílico-fenólico, salicilil glucurónido, ácido genticónico y ácido genticónico.

Eliminación: El ácido salicílico se excreta parcialmente inalterado, y se metaboliza parcialmente en conjugación con la glicina y el ácido glucurónico, y por oxidación. La tasa de formación de los metabolitos de la glicina y del ácido glucurónico es saturable. La vida media del ácido salicílico depende de la dosis. Se lleva a cabo la excreción renal del ácido salicílico y sus metabolitos por filtración glomerular y secreción tubular.

Efectos según la edad del ácido acetilsalicílico: No existe ninguna diferencia significativa entre la farmacocinética observada en los ancianos y los adultos jóvenes.

Paracetamol:

Absorción: Por vía oral la biodisponibilidad del paracetamol es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas.

Distribución: La vida media plasmática después de su administración oral es de 1,5-3 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.

Eliminación/ Excreción: 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. La eliminación del paracetamol se ve retardada en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos 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.

Cafeína:

Absorción: La cafeína se absorbe rápidamente después de su administración oral y se distribuye ampliamente por el organismo. Tras la administración de una dosis de 5 mg / kg de peso corporal, los valores de $C_{máx}$ se alcanzan en 30-40 minutos y resulta en 9-10 $\mu\text{g} / \text{ml}$. La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total.

Distribución: La unión de la cafeína a proteínas plasmáticas es de un 30-40% y el volumen de distribución es de 0,52 a 1,06 l/kg. La cafeína se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche.

Metabolismo: La vida media de la cafeína varía entre 4,1 y 5,7 horas, sin embargo, también se encuentran valores de 9 a 10 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual).

Eliminación: La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina principalmente a través de los riñones. En la orina de las 48h, se encontró hasta un 86% de la dosis administrada de la cual sólo un 1,8 % fue inalterada, el resto se eliminó principalmente como ácido 1-metilúrico (12-38%), 1-metilxantinas (8-19%) y 5 acetilamino-6-amino-3-metil-uracil (15%). Las heces contienen sólo un 2-5% de la dosis. El principal metabolito es el ácido 1,7-dimetilúrico que equivale a un 44% de la cantidad total.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En cuanto a paracetamol, no se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los salicilatos poseen efecto teratógeno sobre diversas especies de animales. Se han publicado datos sobre alteraciones en la implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos y alteraciones de la capacidad de aprendizaje en la descendencia de los animales expuestos a los salicilatos en vida prenatal.

Potencial mutagénico y carcinogénicos:

Los datos preclínicos sobre salicilatos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios realizados sobre potencial mutagénico y carcinogénico.

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

- Hidrogenocarbonato de sodio,
- Ácido cítrico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en strip formado por lamina de aluminio (papel + PE / PE + Alu blando + Surlyn). Envases con 10 y 20 comprimidos efervescentes.

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

BAYER HISPANIA, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro: 47.178

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

Fecha de la primera autorización 07/01/1969
Fecha de la renovación de la autorización 01/01/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023