

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolmen 500 mg/250 mg/10 mg comprimidos efervescentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido efervescente contiene:

Ácido acetilsalicílico, 500 mg

Ácido ascórbico, 250 mg

Codeína fosfato (hemihidrato), 10 mg

Excipientes con efecto conocido: contiene 102 mg de benzoato de sodio (E-211) y 384 mg de sodio (como benzoato de sodio, bicarbonato sódico, citrato monosódico anhidro y sacarina sódica).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido efervescente.

Comprimido redondo, blanco, sin marcas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dolores dentales, dolores menstruales y dolores de espalda.

La codeína está indicada en pacientes mayores de 16 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

Tratamiento de la inflamación no reumática (dolor musculoesquelético, lesiones deportivas, bursitis, capsulitis, tendinitis y tenosinovitis aguda no específica).

Tratamiento de la artritis reumatoide, artritis juvenil, osteoartritis y fiebre reumática.

Estados febriles.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis recomendadas son:

Niños menores de 12 años de edad:

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

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad:

No se debe utilizar este medicamento en niños y adolescentes menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la administración de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años: 1 comprimido efervescente cada 4-6 horas, hasta un máximo de 8 comprimidos al día, cuando sea necesario.

Dosis máximas recomendadas:

No se excederá de 4 g de ácido acetilsalicílico en 24 horas.

La dosis total de fosfato de codeína no debe sobrepasar los 240 mg/día.

Duración del tratamiento

Usar siempre la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible, y si no se alcanza un alivio eficaz del dolor, se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que consulten a un médico.

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

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

Insuficiencia renal, hepática o cardíaca:

En estos casos es necesario reducir la dosis (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se toman totalmente disueltos en medio vaso de agua después de las comidas o con algún alimento, especialmente si se notan molestias digestivas. Antes de ingerir el medicamento es necesario esperar a que cese la efervescencia.

Objetivos e interrupción del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento con Dolmen, 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 la 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

No se debe administrar este medicamento en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con historial de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con asma.

- Pacientes con enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y pacientes con litiasis renal, acompañada de oxaluria con aciduria o pH urinario normal.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Pacientes con déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hemocromatosis, anemia sideroblástica y talasemia.
- Depresión respiratoria.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Niños y adolescentes menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye (ver sección 4.8).
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- Pacientes con trastornos biliares, ya que la codeína como todos los derivados mórficos puede provocar espasmos del esfínter de Oddi.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Aquellos pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias debidas al ácido acetilsalicílico:

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.

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. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. 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.

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 deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

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

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos

- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial

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.

Se debe evitar la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica. Suspender su administración una semana antes de intervenciones quirúrgicas.

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

Si el dolor o la fiebre se mantienen durante más de 3 días, o bien empeoran o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica.

Advertencias debidas a codeína:

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

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, Dolmen se debe administrar con precaución a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.

Hiperalgnesia

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 hiperalgnesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

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.

Uso en diabéticos: por contener vitamina C, las pruebas de glucosa en orina, incluyendo las pruebas por tiras reactivas pueden dar resultados erróneos, lo que deberá ser tenido en cuenta por los pacientes diabéticos.

En los pacientes con historia de formación de cálculos o gota, se deberá administrar este medicamento con precaución.

Metabolismo de la enzima CYP2D6

La codeína se metaboliza parcialmente a través del CYP2D6 en morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia parcial o total de este enzima, no se 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 extenso o ultra-rápido existe un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios de la toxicidad por opioides incluso a las dosis prescritas. Estos pacientes transforman la codeína en morfina rápidamente dando como resultado niveles séricos de morfina más altos a lo esperado.

Los síntomas generales de toxicidad por opioides incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves pueden aparecer síntomas de depresión respiratoria y circulatoria, que pueden comprometer la vida del paciente y muy raramente resultar mortales. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	Prevalencia (%)
Africana Etíope	29 %
Afroamericana	3,4 - 6,5%
Asiática	1,2 - 2 %
Caucásica	3,6 - 6,5%
Griega	6 %
Húngara	1,9 %
Norte de Europa	1 - 2%

Uso en población pediátrica

Uso post-operatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para el tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte (ver también sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo, hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

Niños con la función respiratoria comprometida

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada, incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas 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.

Tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

Con la administración repetida de opioides como Dolmen, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por uso de opioides (TUO). El uso repetido de Dolmen 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 Dolmen 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 Dolmen 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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 102 mg de benzoato de sodio por comprimido.

Este medicamento contiene 384 mg de sodio por dosis, equivalente al 19 % de la ingesta de sodio máxima recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 154 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene codeína, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El ácido acetilsalicílico interacciona con:

- **Alcohol etílico, cimetidina y ranitidina:** la toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración conjunta de estas sustancias.
- **Anticoagulantes:** la administración del ácido acetilsalicílico asociada con anticoagulantes como heparina y warfarina incrementa la tendencia al sangrado en los pacientes anticoagulados. Los salicilatos asimismo desplazan los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica.
- **Antiagregantes plaquetarios:** la administración de ácido acetilsalicílico asociada a antiagregantes plaquetarios como triflusal, clopidogrel y ticlopidina incrementa la tendencia al sangrado en los pacientes antiagregados.
- **Antiinflamatorios no esteroideos:** la administración conjunta del ácido acetilsalicílico disminuye la tasa de absorción de indometacina, fenoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, diclofenaco y piroxicam.
Por otro lado, datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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).
- **Corticosteroides:** puede potenciar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, como ulceración o hemorragia gastrointestinal.
- **Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede incrementar la fracción libre de la fenitoína a causa del desplazamiento de los receptores proteínicos.
- **Hipoglucemiantes orales o insulina:** dosis altas de ácido acetilsalicílico pueden aumentar sus efectos. En algunos casos se ha demostrado que la administración del ácido acetilsalicílico incrementa la respuesta hipoglucémica a las sulfonilureas a causa del desplazamiento de los receptores de las proteínas plasmáticas.
- **Metotrexato:** los salicilatos bloquean la secreción renal tubular y disminuyen la unión a las proteínas del plasma característica de este compuesto. Estos factores incrementan la cantidad del metotrexato activo y, por ende, su toxicidad.
- **Uricosúricos:** los salicilatos disminuyen el efecto uricosúrico del probenecid y la sulfinpirazona. Asimismo, disminuye la excreción del ácido salicílico a causa del probenecid y la sulfinpirazona, produciendo niveles más altos de ácido salicílico.
- **Vancomicina:** aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- **Zidovudina:** aumenta la toxicidad de la zidovudina y del ácido acetilsalicílico.
- **Ácido valproico, sulfamidas, digoxina, barbitúricos y litio:** el ácido acetilsalicílico puede aumentar los efectos del ácido valproico, sulfonamidas y sus combinaciones, y las concentraciones plasmáticas de digoxina, barbitúricos y litio.

Interferencias con pruebas de diagnóstico

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

- 1) Sangre:
 - Aumento biológico de:

- Transaminasas (ALT y AST)
 - Fosfatasa alcalina
 - Amoníaco
 - Bilirrubina
 - Colesterol
 - Creatininfosfokinasa (CPK)
 - Creatinina
 - Digoxina
 - Tiroxina libre (T₄)
 - Globulina de unión de la tiroxina (TBG)
 - Lactato deshidrogenasa (LDH)
 - Triglicéridos
 - Ácido úrico
 - Ácido valproico
 - Reducción biológica de:
 - T₄ libre
 - Hormona estimuladora del tiroides (TSH)
 - Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)
 - T₃ libre
 - Glucosa
 - Fenitoína
 - Triglicéridos
 - Ácido úrico
 - Aclaramiento de creatinina
 - Interferencia analítica de:
 - Aumento: glucosa, paracetamol y proteínas totales
 - Reducción: transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.
- 2) Orina:
- Reducción biológica de estríol.
 - Interferencia analítica:
 - Reducción: ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

La administración de codeína junto con otros analgésicos narcóticos, antipsicóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede provocar depresión aditiva del sistema nervioso central. Los efectos depresores respiratorios de los bloqueantes neuromusculares pueden ser aditivos a los efectos depresores respiratorios centrales de la codeína.

El uso concomitante de Dolmen con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte (ver sección 4.4).

La utilización de antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) junto con codeína puede ocasionar un aumento de los efectos de ambos.

El uso simultáneo de anticolinérgicos y codeína puede ocasionar obstrucción intestinal.

El ácido ascórbico interacciona con:

Deferoxamina, disulfiram, antidepresivos, anticoagulantes, sulfamidas, trimetoprim/sulfametoxazol y anticonceptivos hormonales.

Interacción con pruebas diagnósticas:

El ácido ascórbico puede interferir, dando resultados erróneos, en las determinaciones de glucosa en orina, en sangre (por el método oxidasa/peroxidasa) y producir falsos positivos en las pruebas de detección de sangre oculta en heces.

Interacción con valores fisiológicos:

El ácido ascórbico es un fuerte agente reductor y por tanto puede interferir en pruebas de laboratorio en las que están implicadas reacciones de oxidación-reducción.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Se recomienda no administrarlo durante el embarazo, ya que los opiáceos 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.

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria.

El uso de salicilatos en los tres 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.

Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Esta contraindicado su uso en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. (ver sección 5.3).

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 ultra-rápido 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.

El ácido acetilsalicílico, se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

El ácido ascórbico se distribuye a la leche materna.

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

Se han observado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencias, definidas como: Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico, en la mayor parte de los casos, son una consecuencia del mecanismo de su acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Los efectos adversos más característicos son:

<u>Trastornos gastrointestinales:</u>	<u>Frecuentes:</u> - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</u>	<u>Frecuentes:</u> - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</u>	<u>Frecuentes:</u> - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</u>	<u>Frecuentes:</u> - hipoprotrombinemia (con dosis altas).
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u>	<u>Poco frecuentes:</u> - síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver sección 4.3).
<u>Trastornos hepatobiliares:</u>	<u>Poco frecuentes:</u> - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

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

<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u>	- cefalea
<u>Trastornos del sistema nervioso:</u>	- mareos
<u>Trastornos psiquiátricos:</u>	- confusión
<u>Trastornos del oído y del laberinto:</u>	- tinnitus, sordera
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</u>	- sudoración
<u>Trastornos renales y urinarios:</u>	- insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio 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.

Los efectos adversos más frecuentes de la codeína a las dosis terapéuticas son: estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos y somnolencia. Raramente pueden aparecer erupciones cutáneas en pacientes alérgicos; de

forma poco frecuente se han descrito convulsiones, confusión mental, euforia, disforia y prurito. Con frecuencia no conocida se pueden presentar como efectos adversos: Disfunción del esfínter de Oddi (trastornos hepatobiliares) y pancreatitis (trastornos gastrointestinales). A dosis más elevadas puede producirse depresión respiratoria.

Dependencia del fármaco

El uso repetido de Dolmen 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).

El ácido ascórbico puede producir ocasionalmente a dosis altas mayores de 600 mg/día: diarrea, enrojecimiento de la piel, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y calambres en el estómago. Existe riesgo de formación de cálculos en las vías urinarias o ataques agudos de gota en individuos predispuestos.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas se debe interrumpir el tratamiento.

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

Diagnóstico: los síntomas del salicilismo -náuseas, vómitos, tinnitus, sordera, sudores, 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 compuesto. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Son comunes las alteraciones en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. 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.

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: 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.

En la intoxicación por codeína pueden aparecer los siguientes signos y síntomas: depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flaccidez musculoesquelética, piel fría y viscosa, bradicardia, hipotensión, miosis.

Tratamiento: restablecer un intercambio respiratorio adecuado mediante una vía aérea permeable y ventilación asistida. Administración de carbón activado. La aspiración y lavado gástrico pueden resultar útiles para eliminar el fármaco no absorbido y deben ser seguidos de la administración de carbón activado. En presencia de depresión respiratoria clínicamente importante, se debe administrar naloxona. La ingestión de dosis elevadas de ácido ascórbico puede ocasionar vómitos, náuseas, diarrea y otros efectos adversos mencionados en la sección 4.8. El tratamiento será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos, código ATC: N02AJ07 - Codeína y ácido acetilsalicílico.

Dolmen es un producto compuesto por la asociación de dos analgésicos, el ácido acetilsalicílico y la codeína, con el ácido ascórbico (vitamina C).

Diversos estudios corroboran que la asociación de un analgésico como el ácido acetilsalicílico 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 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.

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su efecto a través de los receptores opiáceos μ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por éstos, y su efecto analgésico se debe a su conversión en morfina. 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.

El ácido ascórbico (vitamina C) pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles, y su administración a dosis suficientes, contrarresta las deficiencias del ácido ascórbico que puede darse en procesos infecciosos.

La presencia de ácido ascórbico compensa su reducción plasmática producida por la ingesta del ácido acetilsalicílico, el cual aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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 acetil salicílico 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dolmen es una especialidad en la que el ácido acetilsalicílico se administra disuelto en agua, lo que permite que la absorción del medicamento sea más rápida y completa.

Ácido acetilsalicílico

Absorción: la absorción es generalmente rápida y completa tras la administración oral. El alimento disminuye la velocidad pero no el grado de absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza, generalmente de 1 a 2 horas con dosis únicas.

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-Excreción: el ácido acetilsalicílico se convierte rápidamente en ácido salicílico, con una vida media de 15-20 minutos, independientemente de la dosis. 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: no existe ninguna diferencia significativa entre la farmacocinética observada en los ancianos y los adultos jóvenes.

Fosfato de codeína

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.

Ácido ascórbico

El ácido ascórbico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. A dosis muy elevadas disminuye su absorción. Se distribuye ampliamente por los tejidos. El grado de unión a proteínas plasmáticas no es muy elevado. Se metaboliza a nivel hepático, y el exceso de ácido ascórbico absorbido se excreta por la orina de forma inalterada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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.

Toxicidad aguda:

Una dosis igual o superior a 10 g de ácido acetilsalicílico en adultos o bien de 4 g o superior en niños puede ser letal. La muerte se produce por parada respiratoria.

Concentraciones plasmáticas de 300-350 µg de ácido salicílico por ml pueden producir síntomas tóxicos, mientras que dosis de 400-500 µg/ml pueden producir un estado comatoso-letal.

Toxicidad crónica:

El ácido acetilsalicílico y su metabolito, el ácido salicílico, tienen un efecto irritante local sobre las membranas mucosas.

Si existen úlceras en el tracto gastrointestinal, la mayor tendencia al sangrado genera un riesgo de hemorragia grave. Además de estas reacciones adversas, se han observado lesiones renales en animales de experimentación tras la administración aguda y crónica de dosis altas de ácido acetilsalicílico.

Potencial mutagénico y carcinogénico:

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

Aunque no se han descrito fenómenos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro, benzoato de sodio (E-211), bicarbonato sódico, citrato monosódico anhidro, aroma de naranja, povidona K-30, sacarina sódica.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Periodo de validez

Tres años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.
Mantener el tubo perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases (tubo de aluminio) de 10 y 20 comprimidos efervescentes.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Disolver el comprimido efervescente en un vaso de agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios ERN, S.A.
Perú, 228, 08020 Barcelona, España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.888

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

Primera autorización: Julio 1964
Última renovación: Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026