



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) - CODEINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Opioides en combinación con analgésicos no opioides  
**Código ATC:** N02AJ.06

### 3.1. Farmacodinamia

#### Paracetamol

El paracetamol es un agente *p*-aminofenol derivado con actividad analgésica y antipirética. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de su acción analgésica, se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inactivación de ciclooxigenasas y, en menor grado, estimulando la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas procedentes de la periferia a la médula espinal. Se ha sugerido también la inhibición de la síntesis o de la acción de sustancias que sensibilizan a los nociceptores a los estímulos mecánicos o químicos. La acción antipirética, por su parte, se postula que podría ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el centro termorregulador hipotalámico.

A diferencia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, el paracetamol no inhibe significativamente las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, por lo cual carece de actividad antiinflamatoria. Tampoco afecta la agregación plaquetaria.

#### Codeína

La codeína es un analgésico opiáceo fenantreno-derivado cuyo mecanismo de acción se cree implica el agonismo selectivo del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) en el SNC, aunque su afinidad por el mismo es de escasa magnitud. Se especula también que el efecto analgésico podría ser debido a la conversión por vía metabólica de la codeína en morfina.

Adicionalmente, la codeína exhibe una marcada actividad antitusígena que resulta de la supresión del reflejo de la tos mediante una acción directa sobre el centro de la tos a nivel del bulbo raquídeo.





### 3.2. Farmacocinética

#### Paracetamol

Luego de su administración oral el paracetamol se absorbe rápido y casi completamente en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones séricas pico en 10-60 minutos y un efecto analgésico apreciable en 30-60 minutos que se hace máximo a los 60-90 minutos y persiste por 4-6 horas. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente en el organismo (excepto al tejido adiposo) y se une a proteínas plasmáticas en un 10-25%. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

Se metaboliza en un 80-85% en el hígado mediante glucuronidación y (en menor grado) sulfatación, dando lugar a conjugados inactivos que se eliminan por la orina, junto a menos de un 9% de paracetamol inalterado. Una pequeña fracción (<4%) es oxidada vía citocromo P-450 y convertida en un producto intermedio (N-acetil-*p*-benzoquinoneimina) potencialmente hepatotóxico, el cual es rápidamente metabolizado mediante reacción con glutatión y transformado en derivados inactivos que se excretan también por vía renal. Sin embargo, en casos de sobredosificación o uso por tiempo prolongado, el paracetamol podría agotar el glutatión disponible y, por ello, reducirse la capacidad de inactivación del metabolito hepatotóxico.

Su vida media de eliminación es de 1-3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Codeína

Tras su administración por vía oral la codeína se absorbe eficientemente en el tubo digestivo generando niveles plasmáticos pico en 60 minutos y un efecto analgésico apreciable a los 15-30 minutos que se hace máximo en 1-2 horas y persiste por 4-6 horas. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente a los tejidos (Vd: 3-6 L/kg) y se une a proteínas plasmáticas en un 7-25%. Difunde a la leche materna y atraviesa la placenta.

Se metaboliza en un 70-80% en el hígado a morfina (vía CYP2D6), norcodeína (vía CYP3A4) y conjugados glucurónidos (vía UGT 2B7 y 2B4) que se excretan mayoritariamente en la orina, junto a menos de un 10% de codeína inalterada, y en cantidades mínimas con las heces. Su vida media plasmática oscila entre la 2.5 y 4 horas.

En ancianos y en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática cabe esperar una depuración reducida de la codeína y sus metabolitos.





### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

#### Paracetamol

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del paracetamol con dosis no hepatotóxicas mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad. Los efectos sobre la fertilidad no fueron evaluados.

#### Codeína

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 2 años a dosis orales de codeína equivalentes a 2 y 5 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) resultó negativa, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayos *in vitro* de mutación bacteriana reversa y de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino).

Los estudios de reproducción en hamsters con dosis de codeína entre 2 y 8 veces la DMRH reportaron malformaciones craneales (como craneosquisis y meningoencefalocèle) y un incremento en la incidencia de reabsorción embrionaria y peso fetal reducido. Algunos de tales efectos fueron también observados en ratas y ratones.

No se han realizado estudios para evaluar sus efectos sobre la fertilidad.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento del dolor moderado a severo.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Paracetamol 500 mg - Codeína 30 mg en tabletas:  
Adultos: 1 o 2 tabletas cada 6-8 horas.

### 5.2. Dosis máxima diaria

La dosis máxima diaria de la combinación se establece con base en la cantidad total de paracetamol, la cual no debe exceder de 4.000 mg en 24 horas.

Así, para la formulación Paracetamol 500 mg - Codeína 30 mg en tabletas la dosis máxima diaria será de 8 tabletas, equivalentes a 4.000 mg/día de paracetamol y 240 mg/día de codeína.

### 5.3. Dosis en pacientes especiales

**Insuficiencia renal:** No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada. En pacientes con insuficiencia severa (depuración de





creatinina menor de 10 mL/min) se recomienda ampliar a 8 horas o más el intervalo de dosificación.

**Insuficiencia hepática:** No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada. En casos de insuficiencia hepática severa el uso está contraindicado.

**Ancianos:** No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes. Sin embargo, de manera general se recomienda usar con precaución e iniciar el tratamiento con dosis bajas o con intervalos de dosificación más amplios (8 horas o más) y ajustar gradualmente según la respuesta y tolerancia particular de cada paciente.

#### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### Con paracetamol

##### Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

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

##### Trastornos hepato-biliares

Raras: Elevación de transaminasas.

Muy raras: Falla hepática aguda, ictericia.

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hipoglucemia.

##### Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), nefropatía (con dosis elevadas y/o tratamientos prolongados).

##### Trastornos cardiovasculares

Raras: Hipotensión.





### **Trastornos respiratorios**

Raras: Broncoespasmo (en sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras: Erupción, urticaria, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa aguda, necrólisis epidérmica tóxica.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.

### **Con codeína**

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

**Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:** Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

**Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómito, sequedad bucal, constipación, calambres abdominales, diarrea, pancreatitis.

**Trastornos hepato-biliares:** Ictericia.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Hipoglucemia, anorexia.

**Trastornos cardiovasculares:** Rubor facial, hipotensión, palpitaciones, síncope.

**Trastornos del sistema nervioso:** Dolor de cabeza, nerviosismo, ansiedad, mareo, aturdimiento, inestabilidad, sedación, desmayo, somnolencia, insomnio, tolerancia y dependencia (con el uso prolongado).

**Trastornos respiratorios:** Broncoespasmo, disnea, depresión respiratoria.

**Trastornos musculoesqueléticos:** Debilidad.

**Trastornos del oído y laberinto:** Vértigo.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Erupción, prurito, urticaria.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico).

**Trastornos generales:** Fiebre, malestar, sudoración, fatiga.





## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

#### Con paracetamol

El consumo crónico o excesivo de bebidas alcohólicas incrementa el riesgo de hepatotoxicidad de paracetamol.

Se ha descrito que la rifampicina y anticonvulsivantes como la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina, debido a su efecto inductor de las enzimas microsomales hepáticas, podrían incrementar la conversión del paracetamol en su metabolito hepatotóxico.

El uso concomitante de isoniazida y paracetamol en dosis elevadas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo.

Existe evidencia clínica no concluyente que sugiere una potenciación de la actividad anticoagulante de la warfarina por el uso simultáneo de paracetamol en dosis elevadas. Se cree que podría ser debido a un efecto inhibitor del metabolismo de la warfarina provocado por el paracetamol.

La metoclopramida y la domperidona aumentan la absorción gastrointestinal del paracetamol. La colestiramina la disminuye.

Se ha planteado que el uso combinado de zidovudina y paracetamol aumenta el riesgo de neutropenia.

El paracetamol puede prolongar la acción del cloranfenicol.

#### Con codeína

El uso combinado de codeína y depresores del SNC (como: anestésicos generales, benzodiazepinas, barbitúricos, fenotiazinas y otros analgésicos opiáceos) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor central y respiratorio aditivo.

Su coadministración con medicamentos anticolinérgicos puede conducir a un riesgo incrementado de retención urinaria y constipación severa con posibilidad de íleo paralítico.

Los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa pueden potenciar la acción del metabolito activo (morfina) de la codeína.

La codeína puede potenciar la acción de los antidepresivos (tanto tricíclicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).





El uso concomitante de codeína y fármacos con actividad serotoninérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico. Algunos de tales fármacos incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoamino-oxidasa, agonistas de los receptores 5-HT (triptanos), dextrometorfano, bromocriptina, levodopa, linezolid, litio y la hierba de San Juan, entre otros.

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El paracetamol puede provocar falsos positivos en las determinaciones urinarias de ácido 5-hidroxi-indolacético que emplean nitrosonaftol como reactivo.

La codeína puede causar resultados falsos positivos en las determinaciones de amilasa sérica.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Durante tratamientos con paracetamol se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática asociados al uso de dosis elevadas o por tiempo prolongado. Aunque la incidencia es mayor cuando se administran dosis superiores a 4 g/día, se han documentado casos con dosis menores. La pre-existencia de disfunción hepática y el uso crónico de alcohol incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Con el uso de paracetamol se han descrito en raras ocasiones lesiones mucocutáneas graves como pustulosos exantematoso aguda, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Por ello, si durante el tratamiento se presenta alguna manifestación dermatológica inusual, se debe suspender de inmediato el uso del producto y evaluar la condición. Los pacientes deben ser instruidos al respecto y advertidos de la necesidad de informar al médico si ello ocurre.

Debido al componente codeína del producto se recomienda usar con precaución en pacientes con disfunción cardíaca y/o renal, insuficiencia hepática leve a moderada, hipotiroidismo, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), trastornos intestinales obstructivos o inflamatorios, hipertrofia prostática, enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria y en ancianos.

El uso prolongado de codeína puede causar tolerancia, dependencia física, dependencia psicológica y, tras la suspensión abrupta del tratamiento, dar lugar a síndrome de abstinencia. Por ello, se debe procurar la menor duración de tratamiento que la condición permita y, en pacientes sometidos a tratamiento crónico en quienes se indique la interrupción o finalización del mismo, se recomienda la suspensión gradual del medicamento.





Como el efecto depresor respiratorio de la codeína podría provocar retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y consecuente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, se recomienda evitar el uso del producto en pacientes con presión intracraneal elevada o traumatismo cráneo-encefálico.

El uso de codeína puede causar mareos, somnolencia, confusión y, como resultado, disminuir la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

## 8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales con paracetamol no se evidenciaron trastornos reproductivos, con la codeína se ha reportado fetotoxicidad y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la combinación de ambos fármacos en mujeres embarazadas. Por lo tanto, y dado que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad del uso en mujeres embarazadas, se recomienda evitar la administración del producto durante la gestación y el parto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

Existe evidencia de excreción de codeína en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia. Por ello, y ante la posibilidad de eventos adversos en el lactante, se debe evitar el empleo de la combinación codeína/paracetamol en este período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática grave.

Depresión respiratoria aguda, asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Presencia o sospecha de íleo paralítico.

Pacientes con presión intracraneana elevada o traumatismo cráneo-encefálico

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La sobredosificación de paracetamol puede conducir a necrosis hepática aguda potencialmente letal y presentarse, además: necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y arritmias cardíacas. La hepatotoxicidad podría no ser evidente hasta pasadas 48 a 72





horas de la ingestión, aunque pueden aparecer síntomas durante las primeras 24 horas que incluyen: náuseas, vómito, malestar general, palidez y diaforesis.

La sobredosis aguda de codeína puede provocar: miosis, depresión del SNC (con manifestaciones que pueden comprender, según la cantidad ingerida, desde somnolencia hasta coma), convulsiones, flacidez músculo-esquelética, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia y, en casos severos, apnea, colapso circulatorio, paro cardíaco y muerte.

## 10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar procedimientos orientados a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

**Medidas aplicables al paracetamol:** Administración IV de N-acetilcisteína (como antídoto) dentro de las primeras 12 horas post-ingestión. Dosis inicial de 150 mg/kg en 200 mL de solución de dextrosa al 5% en 60 minutos, seguido por 50 mg/kg en 500 mL de solución de dextrosa al 5% durante 4 horas y, a continuación, 100 mg/kg en 1000 mL de solución de dextrosa al 5% durante 16 horas (total: 300 mg/kg en 21 horas). La diálisis y la hemodiálisis son inefectivas.

**Medidas aplicables a la codeína:** Mantenimiento de la vía aérea permeable, oxigenación y/o soporte respiratorio (según necesidad), control de las convulsiones (si se presentan) y vigilancia constante de la función cardiovascular. En caso de hipotensión grave administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores. La naloxona IV revierte el coma y la depresión respiratoria. Sin embargo, dado que su acción es de menor duración que la de la codeína, luego de revertido el cuadro se debe mantener al paciente en observación ante la posibilidad de reaparición del efecto.

## 11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Su uso prolongado puede provocar dependencia.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

