



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) - ÁCIDO ACETILSALICILICO - CAFEINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Ácido acetilsalicílico, combinaciones excl. psicolépticos.

Código ATC: N02BA51.

3.1. Farmacodinamia

El acetaminofén o paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El acetaminofén puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central (SNC) 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 acetaminofén produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación 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.

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo de los salicilatos que posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, principalmente debido a la inhibición de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) que catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina H₂. Como resultado de la ausencia de este sustrato, no ocurre la síntesis de prostaglandinas que participan como mediadoras de los procesos de inflamación y generación de dolor. En las plaquetas, el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente a la COX-1, previniendo la formación de prostaglandina H₂, sustrato de la enzima tromboxano A sintetasa para la síntesis de tromboxano A₂, lo que resulta en una marcada actividad antiagregante plaquetaria.

La cafeína es fundamentalmente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitor de la adenosina en el SNC.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

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 de líquido cefalorraquídeo que, en determinados tipos de cefaleas puede contribuir a aliviar el dolor.

3.2. Farmacocinética

Acetaminofén

Absorción/Distribución

Por vía oral la biodisponibilidad del acetaminofén 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. 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.

Biotransformación/Eliminación

El metabolismo del acetaminofén 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 acetaminofén 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. Su vida media de eliminación es de 1,5 - 3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, edad avanzada 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.

Ácido acetilsalicílico

Absorción

Luego de su administración oral, el ácido acetilsalicílico se absorbe completamente en estómago y duodeno. Durante el proceso es parcialmente hidrolizado por esterasas a ácido salicílico en la mucosa gástrica y por efecto metabólico de primer paso. Ambos principios, ácido acetilsalicílico sin hidrolizar y el ácido salicílico (principal metabolito activo), llegan rápidamente al torrente sanguíneo (5 - 30 minutos) y alcanzan concentraciones séricas pico en 0,72 - 2 horas. Cuando se administra como solución efervescente, la absorción es más rápida y los niveles pico se logran en menos tiempo. Los alimentos disminuyen la velocidad, pero no la magnitud de la absorción.

Distribución

El ácido acetilsalicílico sin hidrolizar y el ácido salicílico se distribuyen ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd. 0,15 - 0,2 L/kg) unidos a proteínas plasmáticas en

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

un 30% y en un 90% respectivamente. El ácido salicílico atraviesa la barrera placentaria y, a dosis elevadas, pasa a la leche materna.

Biotransformación

El ácido acetilsalicílico termina siendo hidrolizado casi en su totalidad en plasma, tejidos e hígado rindiendo más ácido salicílico, que se metaboliza parcialmente por conjugación con glicina y ácido glucurónico, y por oxidación.

Eliminación

Sus metabolitos, todos inactivos, junto a un pequeño remanente de ácido acetilsalicílico no hidrolizado, son finalmente excretados por la orina. La vida media del ácido acetilsalicílico es de 15 - 20 minutos y la del ácido salicílico es de aproximadamente 3 horas, de 12 horas tras dosis analgésica habitual y de 15 - 30 horas tras dosis terapéuticas altas o intoxicación.

Cafeína

Absorción/Distribución

La cafeína se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. En adultos, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral es de 50 a 75 minutos.

La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 30 - 40%.

Biotransformación/Eliminación

Se desmetila y oxida parcialmente en el hígado (mediante la enzima CYP1A2) y se elimina a través de los riñones como ácido 1-metilúrico o como monometilxantinas en un 86%, la cafeína inalterada también se excreta en la orina en un 2% aproximadamente. Su vida media de eliminación varía entre 4,1 y 5,7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual). Las heces contienen un 2 - 5% de la dosis.

En la combinación de los tres ingredientes activos, la cantidad de cada principio activo es baja. Por lo tanto, no se produce saturación de los procesos de eliminación con el consiguiente riesgo de aumento de vida media y toxicidad.

Los datos farmacocinéticos de la combinación de ácido acetilsalicílico, acetaminofén y cafeína están en consonancia con los perfiles farmacocinéticos bien establecidos para cada una de las sustancias por sí sola o por la combinación de cada analgésico con cafeína.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Fertilidad: Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de acetaminofén producen atrofia testicular e inhibición de la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

Se ha encontrado que los salicilatos tienen efectos teratogénicos a dosis tóxicas para las madres en un número de especies animales (por ejemplo, malformaciones esqueléticas y cardíacas, defectos en línea media). Se han comunicado alteraciones de la implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxico, y la alteración de la capacidad de aprendizaje en las crías después de la exposición prenatal.

A niveles altos de dosis tóxicas para las madres, la cafeína también ha demostrado efectos teratogénicos en estudios con animales.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de cabeza de intensidad leve a moderada asociado a la migraña.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Acetaminofén 250 mg - ácido acetilsalicílico 250 mg - cafeína 65 mg:

Dosis inicial: Dos (02) comprimidos o tabletas de inicio, luego una (1) cada 8 horas.

5.2. Dosis máxima

4 tabletas o comprimidos al día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Si la condición es de intensidad leve a moderada es posible que sea necesario ajustar la dosis, los intervalos o la duración del tratamiento. En insuficiencia renal severa su uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

Si la condición es de intensidad leve a moderada es posible que sea necesario ajustar la dosis, los intervalos o la duración del tratamiento. En insuficiencia hepática severa su uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se puede usar la combinación a las dosis recomendadas. Sin embargo, como los pacientes de edad avanzada son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardiovasculares, renales y/o hepáticas que podrían complicar el tratamiento e



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

incrementar los riesgos, se recomienda en ellos extremar las precauciones al usar este producto. Se debe tener precaución en pacientes bajo peso corporal.

Edad pediátrica (≥ 18 años)

No utilizar este producto en niños menores de 18 años debido a la posibilidad de desarrollar el síndrome de Reye con el uso de ácido acetilsalicílico.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral con una cantidad suficiente de líquido, acompañado con alguna comida. La administración de este medicamento con alimentos no afecta la eficacia del mismo.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas, a medida que estos desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

El medicamento no debe utilizarse durante un periodo de tiempo mayor o a una dosis mayor sin consultar a un médico.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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 uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Raras: Faringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Aumento del tiempo de sangrado, trombocitopenia, equimosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad (incluyendo rinitis), reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Disminución del apetito.

Frecuencia no conocida: Retención de sodio y líquidos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Nerviosismo.

Poco frecuentes: Insomnio.

Raras: Ansiedad, euforia, tensión, alteración de la atención, amnesia.

Frecuencia no conocida: Inquietud, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo.

Poco frecuentes: Temblor, parestesia, cefalea.

Raras: Disgeusia, coordinación anormal, hiperestesia, cefalea sinusal.

Frecuencia no conocida: Migraña, síndrome de Reye.

Trastornos oculares

Raras: Dolor ocular, alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Tinnitus.

Frecuencia no conocida: Pérdida temporal de la audición.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Arritmias, Incremento del ritmo cardiaco.

Frecuencia no conocida: Palpitaciones.

Trastornos vasculares

Raras: Rubefacción, trastorno vascular periférico.

Frecuencia no conocida: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Epistaxis, hipoventilación, rinorrea.

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo, disnea, asma.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, malestar abdominal.

Poco frecuentes: Boca seca, diarrea, vómitos.

Raras: Eructos, flatulencia, disfagia, parestesia oral, hipersalivación.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal (incluyendo úlcera gástrica, úlcera duodenal, ulceración intestinal), gastritis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Falla hepática, incremento de las enzimas hepáticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Hiperhidrosis, prurito, urticaria.

Frecuencia no conocida: Eritema, erupción, angioedema, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Rigidez muscular, dolor de cuello, dolor de espalda, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Disfunción renal, incremento de los valores sanguíneos de ácido úrico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fatiga.

Raras: Astenia, malestar torácico.

Frecuencia no conocida: Malestar general.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones con acetaminofén

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, dichas vías.

Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, algunos anticonvulsivantes) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

Alcohol etílico: Potencia la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): El acetaminofén puede producir potenciación del efecto anticoagulante por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación, y con ello, un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, los

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

pacientes que toman anticoagulantes orales no deben tomar acetaminofén durante periodos prolongados sin supervisión médica.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

Diuréticos del asa: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el acetaminofén puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

Isoniazida: Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina: Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Metoclopramida y domperidona: Aumentan la absorción del acetaminofén 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 acetaminofén debido a una interacción farmacodinámica entre ambos.

Probenecid: Incrementa la vida media plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

Zidovudina (AZT): El uso simultáneo con acetaminofén aumenta el riesgo de disminuir el nivel de glóbulos blancos (neutropenia). Por lo tanto, el acetaminofén no debe ser administrado junto con AZT, excepto bajo indicación médica.

Propranolol: Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino.

Interacciones con ácido acetilsalicílico

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Existe un aumento del riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias debido al efecto sinérgico del AAS y otros AINEs. Si fuera necesaria la administración concomitante, debe considerarse el uso de protección gástrica como profilaxis al daño gastrointestinal provocado por AINEs, siempre que no esté contraindicado. Por tanto, el uso concomitante no está recomendado.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Corticosteroides: Existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o sangrado debido al efecto sinérgico con corticosteroides. Puede ser aconsejable el uso de protección gástrica en pacientes que tomen AAS y corticosteroides, especialmente en pacientes de edad avanzada. El uso concomitante, por tanto, no está recomendado.

Anticoagulantes: El AAS puede incrementar el efecto anticoagulante y aumentar con ello el riesgo de hemorragia. El uso concomitante, por tanto, no está recomendado. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización periódica de la Relación Normalizada Internacional (INR).

Trombolíticos: Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda su uso concomitante. El tratamiento con AAS no debería iniciarse en las primeras 24 horas tras el tratamiento con trombolíticos en pacientes con infarto cerebral agudo.

Inhibidores de la agregación plaquetaria (ticlopidina, clopidogrel, cilostazol): Existe un aumento del riesgo de sangrado. Deberá realizarse una monitorización clínica y de laboratorio del tiempo de sangría. El uso concomitante por tanto no está recomendado.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Pueden afectar a la coagulación o a la función plaquetaria cuando se administran concomitantemente con AAS, resultando en un aumento en la incidencia del sangrado en general, y en particular del sangrado gastrointestinal. El uso concomitante, por tanto, no está recomendado.

Fenitoína: AAS puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína debido al desplazamiento de los receptores proteínicos; los niveles de fenitoína deberán ser monitorizados de forma adecuada.

Ácido valproico: El AAS desplaza al ácido valproico de su unión a proteínas plasmáticas e inhibe su metabolismo, lo que incrementa su toxicidad; los niveles de valproato deben ser monitorizados de forma adecuada.

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.

Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, canrenoato): A altas dosis, el AAS puede reducir su actividad debido a la inhibición de la excreción urinaria de sodio; la presión sanguínea debe ser debidamente monitorizada.

Diuréticos del asa (p.ej. furosemida): El AAS puede reducir su actividad debido a la competición e inhibición de las prostaglandinas urinarias. Los AINEs pueden producir fallo renal agudo, especialmente en los pacientes deshidratados. Si se administra de manera simultánea un diurético y AAS, es necesario asegurar una hidratación adecuada del paciente y monitorizar la función del riñón y la presión sanguínea, particularmente cuando se comienza el tratamiento diurético.

Antihipertensivos (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], bloqueadores de los canales

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

de calcio): El AAS puede reducir su actividad debido a la competición e inhibición de las prostaglandinas urinarias. Esta combinación puede resultar en un fallo renal agudo en pacientes de edad avanzada o deshidratados. Se recomienda una monitorización exhaustiva de la presión sanguínea y función renal cuando se comience el tratamiento y una hidratación regular del paciente.

Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA y de los ARAII, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

En caso de asociación con verapamilo, el tiempo de sangría deberá ser también monitorizado.

Otros antihipertensivos (betabloqueantes): El tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Uricosúricos (p.ej. probenecid, sulfipirazona): El AAS produce disminución de su actividad, así como una disminución de la excreción del ácido salicílico que resulta en niveles plasmáticos más altos de AAS.

Metotrexato (≤ 15 mg/semana): Como todos los AINEs, el AAS reduce la secreción tubular de metotrexato, incrementando sus concentraciones plasmáticas y por tanto su toxicidad. El uso concomitante de AINEs no está por tanto recomendado en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. El riesgo de interacciones entre metotrexato y los AINEs debe ser considerado en pacientes que toman dosis bajas de metotrexato, especialmente aquellos cuya función renal está alterada. Si es necesario un tratamiento combinado, se debe monitorizar el recuento sanguíneo total y las funciones renal y hepática, especialmente los primeros días de tratamiento.

Sulfonilureas e insulina: El AAS incrementa su efecto hipoglucémico, por lo que puede ser necesario un ajuste para reducir la dosis del antidiabético en caso de utilizarse grandes dosis de salicilatos. Se recomienda así mismo incrementar los controles de glucosa sanguínea.

Alcohol etílico: Existe un riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal; se recomienda evitar esta combinación.

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 de edad avanzada.

Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón- α : El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .

Cimetidina y ranitidina: La toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración conjunta de estas sustancias.

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

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, se deben monitorizar 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.

Interacciones con cafeína

Las concentraciones de cafeína pueden aumentar por inhibición de su metabolismo o disminución de su eliminación.

Anticonceptivos orales, la cimetidina: Ralentizan la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado.

Disulfiram: Inhibe el metabolismo de la cafeína. Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación que deben evitar la utilización de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducida por la cafeína.

Quinolonas (por ejemplo: ácido oxolínico, ciprofloxacino, etc.): El uso simultáneo con alguno de estos agentes antiinfecciosos puede retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.

Eritromicina: Puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.

Barbitúricos: El uso concomitante de cafeína puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de éstos.

Broncodilatadores adrenérgicos: Su uso simultáneo con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.

Simpaticomiméticos: La cafeína actúa sinérgicamente con simpaticomiméticos, tiroxina, etc., para producir un efecto taquicárdico mayor.

Productos con cafeína: 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.

Sustratos de CYP1A2: La cafeína puede interaccionar con medicamentos que metabolizados por la isoenzima CYP1A2.

Antihistamínicos: La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunos antihistamínicos.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Hierro: La cafeína disminuye su absorción por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): Incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.

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.

Fenitoína: El tratamiento concomitante con este antiepiléptico aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto.

Tabaco: Acelera la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado.

Litio: El uso simultáneo de cafeína con litio aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.

Teofilina: La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

Sustancias con un amplio espectro de acción (ej. benzodiacepinas): Las interacciones pueden variar individualmente y pueden ser impredecibles.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a su contenido en **acetaminofén**, este producto puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Analitos en sangre

Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Analitos en orina

Pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, acetaminofén puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: Acetaminofén, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con acetaminofén al menos tres días antes de la administración de bentiromida.



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

El **ácido acetilsalicílico** puede generar resultados alterados en las siguientes pruebas de laboratorio:

Analitos en sangre

Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina quinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico.

Aumento (interferencia analítica) de glucosa, acetaminofén y proteínas totales.

Reducción (biológica) de glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina (T4), triiodotironina (T3), triglicéridos, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina.

Reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina quinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

Analitos en orina

Reducción (biológica) de estriol.

Reducción (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa (falsos positivos con el método basado en la reducción de las sales de cobre y falsos negativos cuando se emplean métodos basados en la reacción enzimática de la glucosa oxidasa).

La **cafeína** puede generar resultados alterados en pruebas de laboratorio:

Sangre:

Aumento de glucosa y falsos positivos en la determinación del ácido úrico por método colorimétrico.

Orina:

Puede elevar las concentraciones de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido vanilmandélico y catecolaminas, lo que produciría falsos positivos en el diagnóstico de feocromocitoma o de neuroblastoma.

La cafeína puede alterar los resultados de las pruebas de esfuerzo miocárdico que emplean dipiridamol. Se debe interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto no debe ser administrado concomitantemente con otros medicamentos que contengan ácido acetilsalicílico o acetaminofén (paracetamol).

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de deshidratación (p.ej. vómitos, diarrea o antes/después de cirugía mayor).

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Este producto debe usarse con precaución en pacientes con gota, función renal o hepática alterada, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K, trombocitopenia, púrpura, deshidratación, hipertensión no controlada, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y diabetes mellitus.

La administración de este producto en dosis excesivas o por tiempo prolongado puede ocasionar graves lesiones hepáticas o renales.

Este producto puede producir un aumento de la tendencia hemorrágica durante y después de operaciones quirúrgicas (incluyendo cirugía menor como: extracciones dentales), debido al efecto de inhibición de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico.

Si los síntomas persisten y no observa mejoría con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

No se use en niños menores de 18 años.

8.2. Embarazo

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. El ácido acetilsalicílico no debe administrarse durante el tercer trimestre del embarazo.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

El acetaminofén, los salicilatos, y la cafeína se excretan en la leche materna. Debido al contenido en cafeína, el comportamiento del niño durante la lactancia puede verse influido (excitación, alteración del patrón normal del sueño). Debido al salicilato, también puede haber un potencial efecto adverso sobre la función plaquetaria en el bebé (que podría causar sangrado leve), aunque ningún caso ha sido notificado. Además, existe preocupación con el uso de AAS en niños por la posibilidad de desarrollo del síndrome de Reye. Por lo tanto, no se recomienda el uso de esta combinación a dosis fija durante la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Se ha descrito que los AINEs pueden disminuir la fertilidad en la mujer de manera reversible al suspender el medicamento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a que este medicamento puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, acetaminofén, cafeína o cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a otros analgésicos antiinflamatorios.

Pacientes asmáticos o con rinitis aguda provocados por el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el diclofenaco o el ibuprofeno.

Úlcera gástrica o intestinal activa, sangrado gastrointestinal o perforación en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Hemofilia u otros trastornos hemorrágicos.

Fallo hepático o renal severo.

Fallo cardíaco severo.

Dosis de más de 15 mg de metotrexato a la semana.

Varicela, Dengue, enfermedades tipo influenza.

Tratamiento con anticoagulantes o trombolíticos.

Úlcera gastrointestinal y/o duodenal.

Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Relacionados con acetaminofén

Sobredosis (> 10 g en total en el adulto o > 150 mg/kg en una ingesta) puede provocar una citólisis hepática que puede conducir a la necrosis completa e irreversible (fallo hepático, acidosis metabólica, insuficiencia renal) y, finalmente, coma y posiblemente muerte. Con menor frecuencia se puede desarrollar necrosis tubular renal.

Los primeros signos de sobredosis (muy frecuentemente náuseas, vómitos, anorexia, palidez, sudoración y letargia) se pueden resolver en general dentro de las primeras 24 horas.

El dolor abdominal puede ser el primer indicio de daño hepático, que normalmente no es aparente hasta las primeras 24 a 48 horas, y puede durar hasta 4 a 6 días después de la ingestión.

Se considera que los pacientes presentan un alto riesgo cuando utilizan medicamentos inductores enzimáticos, tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o tienen un historial de abuso de alcohol, o sufren de malnutrición.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Relacionados con el ácido acetilsalicílico

Los síntomas de intoxicación leve por salicilatos incluyen mareos, tinnitus, sordera, sudoración, náuseas y vómitos, dolor de cabeza y confusión. Estos pueden ocurrir a concentraciones plasmáticas de 150 a 300 µg/mL. Estos síntomas pueden ser controlados mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Relacionados con cafeína

Los síntomas comunes incluyen ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio, excitación, temblores musculares, confusión, convulsiones. Debido a un alto consumo de cafeína, también podría aparecer hiperglucemia. Los síntomas incluyen taquicardia y arritmia cardíaca.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ser trasladado al hospital y debe contactarse con el Servicio de Atención Toxicológica de inmediato.

Relacionado con acetaminofén

La absorción oral puede reducirse mediante el vómito o el carbón activado. Cuando se sospecha que el paciente ha ingerido más de 150 mg/kg de acetaminofén en la última hora, deben administrarse dosis repetidas de carbón activado por vía oral. Sin embargo, si se tiene que administrar el antídoto por vía oral (acetilcisteína o metionina), es preferible eliminar el carbón del estómago para evitar la reducción de la absorción del antídoto.

La N-acetilcisteína debe ser administrada por vía intravenosa u oral, tan pronto como sea posible después de la ingestión de la sobredosis. Es más eficaz durante las primeras 8 horas después de tomar la sobredosis. El efecto del antídoto entonces disminuye progresivamente. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento hasta y más allá de 24 horas después de la ingestión sigue siendo beneficioso.

La metionina es más eficaz en las primeras 10 horas después de la ingestión de la sobredosis de acetaminofén.

El daño hepático es más frecuente y grave si el tratamiento con metionina se inició pasadas 10 horas después de la ingestión.

Relacionado con el ácido acetilsalicílico

Cuando se sospeche que el paciente ha ingerido más de 120 mg/kg de salicilato en la última hora, se administrarán dosis repetidas de carbón activado por vía oral.

Se debe medir la concentración plasmática en pacientes con ingestas de más de 120 mg/kg de salicilato, aunque la gravedad de la intoxicación no se puede determinar a partir de ésta solamente. Las características clínicas y bioquímicas deben igualmente ser tomadas en cuenta.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de concentraciones en plasma superiores a 500 µg/mL (350 µg/mL en niños menores de 5 años de edad) la administración intravenosa de bicarbonato de sodio es eficaz en la eliminación de salicilato del plasma.

Hemodiálisis o hemoperfusión son los métodos de elección en los casos en que la concentración plasmática de salicilato sea mayor que 700 µg/mL o inferior en los niños y los pacientes de edad avanzada, así como en caso de acidosis metabólica severa.

Relacionado con cafeína

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína es principalmente sintomático y de mantenimiento. Los síntomas se controlan mediante la reducción de la ingesta de cafeína o la suspensión de la misma.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

Acetaminofén 250 mg - ácido acetilsalicílico 250 mg - cafeína 65 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento sintomático del dolor de cabeza de leve a moderado asociado a la migraña.

POSOLOGÍA (Dosis recomendada):

Adultos: Dos (02) comprimidos o tabletas de inicio, luego una cada 8 horas.

ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

Si durante el uso de este producto presenta sangramiento, así sea leve, suspenda la ingesta del medicamento y consulte de inmediato con el médico.

Debe disminuirse el consumo de té o café con la administración de este producto.

Este medicamento puede producir dificultad para conciliar el sueño, intranquilidad e irritabilidad.

En caso de sobredosis busque asistencia profesional o contacte un centro de control toxicológico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis recomendada.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula y a otros analgésicos antiinflamatorios.

Tratamiento con anticoagulantes.

Úlcera gastrointestinal y/o duodenal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dengue, varicela (lechina), hemofilia, enfermedades tromboembólicas.
No se use en niños menores de 18 años.

SIN PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2022