

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FRENADOL® COMPLEX granulado para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol, 650 mg

Clorfenamina maleato, 4 mg (*equivalente a 2,80 mg de clorfenamina*)

Dextrometorfano hidrobromuro, 20 mg

Cafeína citrato, 30 mg

Acido ascórbico, 250 mg

Excipientes con efecto conocido:

8,190 g de sacarosa, 0,09 mg de amarillo anaranjado S (E-110) y 100 mg de aroma de naranja (que contiene trazas de alcohol bencílico y sodio) y otros excipientes.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral de color anaranjado y sabor a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursan con dolor leve o moderado, fiebre, tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa), secreción nasal y estornudos para adultos y adolescentes a partir de 14 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 14 años: 1 sobre (que contiene 650 mg de paracetamol) cada 6 u 8 horas (3 ó 4 veces al día) según necesidad. No sobrepasar 4 tomas diarias (equivalente a 2,6 g de paracetamol). Ver sección 4.4.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert's, no se excederá de 3 sobres, 2 g de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

Pacientes con insuficiencia renal: debido a su contenido en paracetamol 650 mg, este medicamento no se puede administrar en esta población.

Población pediátrica

Los niños menores de 14 años no pueden tomar este medicamento debido a la dosis de sus principios activos

Forma de administración

Vía oral.

Verter el contenido de un sobre en medio vaso de agua y remover su contenido hasta que esté disuelto.

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

La ingesta concomitante de este medicamento con alimentos o bebidas no afecta a la eficacia del mismo. No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga ni con bebidas alcohólicas.

Si el paciente empeora o los síntomas persisten después de 5 días de tratamiento en adultos o 3 días de tratamiento en adolescentes o si la fiebre persiste durante más de 3 días, se deberá evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tos asmática

Tos productiva.

- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal severa o hemodiálisis.

Tratamiento concomitante o en las 2 semanas precedentes con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) Existe un riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de dextrometorfano e IMAOs y con el uso concomitante de estas medicinas se puede causar un aumento de la presión sanguínea o una crisis hipertensiva (ver sección 4.5).

Condiciones asociadas con retención de hierro, como hemocromatosis, talasemia y anemia sideroblástica.

- Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
- Bupropión
- Linezolid
- Procarbazina
- Selegilina

No administrar este medicamento a niños menores de 14 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis diaria recomendada.

Relacionadas con el paracetamol:

Se recomienda evaluar la situación clínica:

- en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad
- en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares, y con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayos.

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos, deben preguntar a su médico si pueden tomar paracetamol, otros analgésicos o medicinas que reducen la fiebre. Además no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

No usar ningún otro producto que contenga paracetamol. El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9).

Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol pueden producirse tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

Advertencia de sobredosis de paracetamol: Tomar más de la dosis recomendada (sobredosis) puede resultar en daño hepático. En caso de sobredosis, pida ayuda médica inmediatamente. Una atención médica rápida es crítica para adultos, así como para niños, aunque usted no perciba ningún signo o síntoma.

Pacientes con enfermedad hepática deben consultar a su médico antes de usar este medicamento (ver sección 5.2)

Muy raramente, se han reportado casos de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados al uso de paracetamol. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves y se debe abandonar el tratamiento al primer síntoma de rash cutáneo o de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámico), en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y lasepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un

periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de AMDAA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Relacionadas con la clorfenamina maleato:

Se recomienda administrar este medicamento con precaución en pacientes con hipertensión, glaucoma, obstrucción del cuello vesical, hipertiroidismo, hipertrofia prostática sintomática o retención urinaria (los efectos anticolinérgicos de la clorfenamina pueden precipitarla o agravarla).

Se recomienda evaluar la situación clínica antes de administrar el medicamento en pacientes con una enfermedad respiratoria persistente, como puede ser enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial o cuando la tos va acompañada de secreción excesiva.

Se recomienda evaluar la situación clínica antes de administrar el medicamento en pacientes alérgicos a otros antihistamínicos ya que puede producirse sensibilidad cruzada.

Este medicamento puede producir somnolencia, (ver sección 4.8).

Clorfenamina puede incrementar los efectos sedativos de los depresores del sistema nervioso central incluyendo alcohol, sedantes y tranquilizantes. Por lo tanto, se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas o ingestión de depresores del SNC (barbitúricos o tranquilizantes, IMAO) conjuntamente con este medicamento. (Ver sección 4.5).

En niños y pacientes de edad avanzada sometidos a tratamiento con antihistamínicos puede producirse una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad.

Los pacientes de edad avanzada, pueden ser más susceptibles a los efectos anticolinérgicos que producen los antihistamínicos, como son: mareo, sedación, confusión, hipotensión, sequedad de boca.

Relacionadas con el dextrometorfano:

En pacientes con enfermedades hepáticas se puede alterar el metabolismo del dextrometorfano, lo que se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes.

No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

Pacientes con una condición respiratoria persistente como enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial, o en la cual padecen tos acompañada de excesivas secreciones, glaucoma, hiperplasia de próstata con formación de orina residual, se recomienda que consulten al médico antes de usar este producto

La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que se deberá evitar en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano.. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves.

(Ver sección 4.9) Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10% de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5). Los metabolizadores lentos y los pacientes con uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 pueden experimentar efectos exagerados y / o prolongados de dextrometorfano. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o que usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5) o que están tomando otros medicamentos..

Relacionadas con la cafeína:

Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos, ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.

Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica.

Los pacientes sensibles a otras bases xánticas (aminofilina, teofilina, ...) también pueden ser sensibles a la cafeína.

En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa.

En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud debe administrarse con precaución.

La toma frecuente de altas dosis de cafeína puede producir dolor de espalda y el consumo excesivo de cafeína puede provocar alteraciones psiquiátricas.

La toma de este medicamento no debe sustituir al sueño o al reposo normal.

Limitar el uso de productos que contengan cafeína ya sean medicinas, alimentos o bebidas, cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Relacionadas con el ácido ascórbico:

Embarazo (ver secciones 4.6 y 5.3)

Se tendrá precaución en la administración a pacientes con historia de gota.

Se tendrá precaución en la administración a pacientes con historial de cálculos renales.

El ácido ascórbico no debe ser administrado a dosis superiores a 1 gramo (1000 mg) a pacientes con litiasis renal.

Puesto que vitamina C facilita la absorción del hierro en el tracto gastrointestinal, las personas con exceso de hierro (ej. síndrome de sobrecarga de hierro, hemocromatosis, talasemia y anemia sideroblástica) deben usar este medicamento con precaución.

Dosis elevadas pueden incrementar la glucemia; se recomienda precaución en pacientes diabéticos.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 8,19 g de sacarosa por dosis. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IFH), problemas de malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 8,19g de sacarosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene 0.02 mg de alcohol bencílico en cada sobre. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Pueden acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por sobre; esto es esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene amarillo naranja S (E-110). Puede producir reacciones alérgicas.

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico .

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con

anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- Pregúntele a su médico antes de usar este medicamento si está tomando el antibiótico **flucloxacilina**. Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacciones debidas a Clorfenamina maleato:

- **Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central:** se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO),** incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso): su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.
- **Antidepresivos** tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica: se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico (ver sección 4.4).
- **Medicamentos ototóxicos:** se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.
- **Medicamentos fotosensibilizantes:** se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Interacciones debidas a Dextrometorfano:

- AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib). En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con **celecoxib, parecoxib o valdecoxib** por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.

- Antiarrítmicos (**amiodarona** o **quinidina**). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como **moclobemida**, y **tranilcipromina**; **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)** como **fluoxetina** y **paroxetina**; fármacos serotoninérgicos como **bupropión** y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como **procarbazina**, **selegilina**, así como el antimicrobiano **linezolid**: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda evitar la asociación y no administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.
- **Depresores del SNC** incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- **Expectorantes y mucolíticos**. La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.
- **Haloperidol**: como inhibe el isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.
- El consumo de **alcohol** durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- **Inhibidores de CYP2D6**: el dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano. El metoprolol, sustrato de CYP2D6, cuando se administra de forma concomitante con dextrometorfano prolonga su metabolismo. La administración concomitante de isavuconazol, inhibidor de CYP3A e inductor de CYP2B6, y dextrometorfano incrementa su AUC y Cmax un 17% y 18%, respectivamente.

No administrar conjuntamente con **zumo de pomelo o de naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

Interacciones debidas a la cafeína:

La cafeína se metaboliza mediante el sistema enzimático citocromo P-450 (CYP), principalmente por el isoenzima 1A2. Por ello, la cafeína potencialmente puede interactuar con los medicamentos que se metabolizan mediante CYP 1A2 o con medicamentos que inhiben dicho isoenzima.

La cafeína y otras bases xánticas pueden aumentar los efectos inotrópicos de los estimulantes beta-adrenérgicos.

La vida media de eliminación de cafeína puede aumentar y disminuir su aclaramiento en tratamientos concomitantes con antibacterianos (ciprofloxacino, enoxacino y ácido pipemídico), antifúngicos (terbinafina), cimetidina, disulfiram y anticonceptivos orales. Los pacientes en tratamiento con estos medicamentos no deben tomar cafeína mientras dure el tratamiento.

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.

El disulfiram puede inhibir el metabolismo de la cafeína, por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.

La eritromicina puede disminuir el aclaramiento de la cafeína. El tratamiento concomitante con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína.

La cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que debe distanciarse su toma al menos 2 horas.

El uso concomitante con litio aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico. Además, el abandono brusco del uso crónico de cafeína está asociado al incremento de las concentraciones séricas de litio.

La mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.

La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, simpaticomiméticos, tiroxina, etc.

La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.

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

Interacciones debidas al ácido ascórbico:

Dosis elevadas de ácido ascórbico (más de 2 g al día) pueden elevar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y reducir la absorción de los anticoagulantes orales.

El uso junto con deferoxamina, medicamento usado para el tratamiento de sobrecargas orgánicas de hierro y aluminio puede provocar insuficiencia cardíaca.

El uso junto con amigdalina incrementa los niveles plasmáticos de cianuros aumentando su toxicidad.

El uso junto con antiácidos que contengan aluminio puede causar toxicidad debida al aluminio al aumentar su absorción.

El uso concomitante con indinavir puede reducir su eficacia.

El uso junto con cianocobalamina interfiere su acumulación reduciendo la cantidad disponible de cianocobalamina.

El uso concomitante de otros medicamentos que contengan ácido ascórbico aumenta el riesgo de aparición de reacciones adversas debidas a ácido ascórbico.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

El *paracetamol* puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el *paracetamol*, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con *paracetamol* al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el *paracetamol* puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

La *clorfenamina* puede interferir en las pruebas cutáneas que se realizan con extractos alergénicos, por lo que se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

El *ácido ascórbico* es un potente agente reductor que puede interferir con los test de diagnóstico basados en reacciones de oxidación-reducción. Altas dosis de vitamina C pueden interferir con los test siguientes:

- glucosa en sangre (puede dar falsos negativos)
- glucosa en orina (puede dar falsos negativos con análisis que utilicen glucosa oxidasa y falsos positivos si se analiza con sulfato cúprico)
- ocultar sangre en heces (puede dar falsos negativos)
- determinaciones de paracetamol en orina (puede dar falsos negativos)

La *cafeína* puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas. Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos. Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre. Debido a las altas concentraciones en orina del ácido vainillilmandélico, de catecolaminas puede producir un falso positivo en el diagnóstico del feocromocitoma o del neuroblastoma. Se debe prohibir la toma de cafeína durante las pruebas para diagnosticar estas enfermedades.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No debe administrarse ni durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

Paracetamol:

El paracetamol, cuando se administra en dosis terapéuticas, atraviesa la placenta y pasa a la circulación fetal 30 minutos después de la ingestión y es metabolizado por conjugación de sulfato fetal. Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos fetotóxicos. Por lo que bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio- riesgo.

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

Clorfenamina maleato:

La clorfenamina, puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas. Se desconoce si la clorfenamina o sus metabolitos pueden pasar la placenta o si son excretados por la leche materna. No se recomienda su utilización durante la lactancia.

Dextrometorfano:

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, puede aceptarse la utilización de este medicamento en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, y siempre que los beneficios superen los posibles riesgos.

Cafeína:

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3.)

Acido ascórbico:

El ácido ascórbico es necesario para la salud materna y fetal, con una cantidad diaria recomendada de 80-85 mg durante el embarazo. Se transporta activamente a través de la placenta desde la sangre materna a la sangre fetal, sin embargo, no parece haber ningún riesgo importante para la madre o

para el feto. Ensayos clínicos demostraron no encontrar efectos adversos en la madre o en el efecto con dosis maternas de hasta 2000 mg/día.

No se han establecido riesgos clínicamente relevantes para la madre o el feto debido a la administración de suplementos de ácido ascórbico.

En conclusión, no existen datos suficientes sobre la utilización de la asociación de estos principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas como para asegurar su seguridad en esta población.

Este medicamento no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Paracetamol:

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado *paracetamol* ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Clorfenamina maleato:

Dado que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, existe riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual y la clorfenamina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Dextrometorfano:

No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna, aunque no se han demostrado problemas en humanos.

Cafeína:

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%. En algunas ocasiones y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

Acido ascórbico:

Mujeres en período de lactancia deben tomar entre 115-120 mg diarios de ácido ascórbico ya que es necesario para la salud de madre y el lactante. El ácido ascórbico se excreta en la leche materna.

No se recomienda la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia.

Fertilidad:

No hay datos disponibles en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Seguridad basada en datos obtenidos a partir de ensayos clínicos

Clorfenamina

La seguridad de clorfenamina a partir de ensayos clínicos se basa en los datos obtenidos de 6 ensayos clínicos randomizados, placebo controlados realizados en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional o no estacional.

La tabla 1 recoge las reacciones adversas acaecidas, cuando se reportó más de un caso y la incidencia fue superior a la del placebo y en un 1% de los pacientes o más.

Tabla 1: reacciones adversas reportadas en \geq 1% de sujetos tratados con Clorfenamina en 6 ensayos clínicos randomizados, placebo controlados		
Clasificación de órganos del sistema	Clorfenamina 12-24 mg / día (N=401) % (frecuencia)	Placebo (n=387) %
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	4,5 (frecuente)	3,1
Somnolencia	28,9 (muy frecuente)	11,9
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
Sequedad de boca	5,5 (frecuente)	1,8
Dispepsia	1,0 (frecuente)	0,3
Faringitis	2,5 (frecuente)	1,0
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		
Inquietud	3,2 (frecuente)	2,1

Datos postcomercialización

En las tablas siguientes se incluyen las reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización de dextrometorfano (tablas 2 y 3) y de paracetamol (tablas 4 y 5). Las frecuencias se fijan de acuerdo con la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$).
- Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$).
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$).
- Raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$).
- Muy raras ($< 1/10000$).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dextrometorfano

En la tabla 2, las reacciones adversas de dextrometorfano se presentan por categoría de frecuencia basada en la incidencia en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, si está disponible, o, si la incidencia no está disponible, la categoría de frecuencia es *desconocida*.

En la tabla 3, las mismas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en las notificaciones espontáneas.

Tabla 2: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Dextrometorfano por categoría de frecuencia estimada a partir de ensayos clínicos o estudio epidemiológicos	
Trastornos gastrointestinales	
Desconocida	Dolor abdominal
Desconocida	Diarrea
Desconocida	Nauseas
Desconocida	Vómitos
Trastornos del sistema inmunológico	
Desconocida	Angioedema
Desconocida	Prurito
Desconocida	Rash
Desconocida	Urticaria
Desconocida	Erupción cutánea
Trastornos del sistema nervioso	
Desconocida	Mareo
Desconocida	Hiperactividad psicomotora
Desconocida	Somnolencia
Trastornos psiquiátricos	
Desconocida	Insomnio

Tabla 3: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Dextrometorfano por categoría de frecuencia estimada a partir de notificaciones espontáneas	
Trastornos gastrointestinales	
Muy rara	Dolor abdominal
Muy rara	Diarrea
Muy rara	Nauseas
Muy rara	Vómitos
Trastornos del sistema inmunológico	

Muy rara	Angioedema
Muy rara	Prurito
Muy rara	Rash
Muy rara	Urticaria
Muy rara	Erupción cutánea
Trastornos del sistema nervioso	
Muy rara	Mareo
Muy rara	Hiperactividad psicomotora
Muy rara	Somnolencia
Trastornos psiquiátricos	
Muy rara	Insomnio

Paracetamol o Cafeína/Paracetamol

En la tabla 4, las reacciones adversas de paracetamol o cafeína/paracetamol se presentan por categoría de frecuencia basada en la incidencia en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, si está disponible, o, si la incidencia no está disponible, la categoría de frecuencia es *desconocida*.

En la tabla 5, las mismas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en las notificaciones espontáneas.

Tabla 4: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Paracetamol o Cafeína/Paracetamol por categoría de frecuencia estimada a partir de ensayos clínicos o estudio epidemiológicos

Exploraciones complementarias	
Desconocida	Aumento de las transaminasas ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Desconocida	Reaccion anafiláctica
Desconocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Desconocida	Insomnio, vértigo, agitación, nerviosismo, delirio moderado
Trastornos cardiacos	
Desconocida	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos gastrointestinales	
Desconocida	Náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Desconocida	Urticaria
Desconocida	Rash prurítico
Desconocida	Rash
Desconocida	Erupción cutánea

¹el aumento de los niveles de transaminasas puede ocurrir en algunos pacientes tomando dosis terapéuticas de paracetamol; esto no va acompañado de daño hepático y generalmente revierte con terapia continuada o discontinuación del tratamiento con paracetamol.

Tabla 5: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con

Paracetamol o Cafeína/Paracetamol por categoría de frecuencia estimada a partir de notificaciones espontáneas¹	
Exploraciones complementarias	
Muy rara	Aumento de las transaminasas ²
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy rara	Reaccion anafiláctica
Muy rara	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raras	Insomnio, vértigo, agitación, nerviosismo, delirio moderado
Trastornos cardiacos	
Muy raras	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos gastrointestinales	
Muy raras	Náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy rara	Urticaria
Muy rara	Rash prurítico
Muy rara	Rash
Muy raras	Se han notificado reacciones cutáneas graves
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
No conocida	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado ³

¹la estimación de los pacientes expuestos se ha hecho calculando en base a los datos obtenidos del IMS MIDAS™

²el aumento de los niveles de transaminasas puede ocurrir en algunos pacientes tomando dosis terapéuticas de paracetamol; esto no va acompañado de daño hepático y generalmente revierte con terapia continuada o discontinuación del tratamiento con paracetamol.

³Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

El consumo simultáneo de alcohol durante el tratamiento puede acentuar la aparición de efectos secundarios. No se debe ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.

Acido ascórbico:

No se ha establecido la frecuencia de las reacciones adversas debidas a ácido ascórbico:

Trastornos renales y urinarios:

Riesgo de formación de cálculos en las vías urinarias o ataques agudos de gota en individuos predispuestos.

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: hiperglucemia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacciones de hipersensibilidad, síndrome de asma alérgico, incluyendo reacciones de leves a moderadas que afectan a la piel, tracto respiratorio, gastrointestinal, sistema cardiovascular incluyendo síntomas tales como sarpullido, urticaria, edema y angioedema alérgicos, prurito y más raramente reacciones graves incluyendo shock anafiláctico.

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. Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han observado reacciones adversas asociadas a la sobredosis en la combinación de ácido ascórbico, cafeína, clorfenamina, dextrometorfano y paracetamol en la revisión de los datos de seguridad postcomercialización o en la literatura.

La información presentada a continuación describe la sobredosis para cada uno de los ingredientes activos.

Clorfenamina

Los síntomas de sobredosis por clorfenamina pueden ser depresión del SNC, hipertermia, síndrome anticolinérgico (midriasis, enrojecimiento, fiebre, sequedad de boca, retención de orina, ruidos gastrointestinales anormales), taquicardia, hipotensión, hipertensión, náuseas, vómitos, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, convulsiones o arritmias. Pacientes con agitación prolongada, coma o convulsiones pueden desarrollar raramente rabdomiolisis y fallo renal.

Dextrometorfano

Los síntomas de sobredosificación por dextrometorfano reportados en la literatura se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Síntomas de sobredosis por dextrometorfano citados en la literatura	
Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Agitación Estado de confusión Trastorno de conversión Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia

	Torpeza Coma Nivel de conciencia disminuida Disartria Letargia Nistagmo Convulsiones Síndrome serotoninérgico Temblor Distonía
Trastornos oculares	Miosis Midriasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Depresión respiratoria
Trastornos renales y urológicos	Retención de la orina
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Colitis isquémica

Se han observado casos de intoxicación por bromuro durante el uso concomitante con medicamentos de venta libre que contienen bromuro o con una sobredosis de dextrometorfano hidrobromuro.

Paracetamol

Trastornos hepatobiliares.

Para un producto de liberación prolongada de paracetamol o si no se conoce la formulación exacta, se recomienda obtener un nivel adicional de paracetamol en plasma entre las 4 y 6 horas después del nivel inicial de paracetamol, ya que estos niveles continuarán aumentando con los productos de liberación prolongada y pueden alterar las decisiones sobre tratamiento.

En adultos y adolescentes (≥ 12 años de edad), la toxicidad hepática puede ocurrir después de la ingestión de más de 7.5 a 10 g durante un período de 8 horas o menos. Las muertes son infrecuentes (menos del 3-4% de los casos no tratados) y rara vez se han reportado con sobredosis de menos de 15 gramos. En niños (<12 años de edad), una sobredosis aguda de menos de 150 mg / kg no se ha asociado con toxicidad hepática. Los primeros síntomas de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náuseas, vómitos, diaforesis, palidez y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no ser aparente hasta 48 a 72 horas después de la ingestión. La toxicidad grave o las muertes han sido extremadamente infrecuentes después de una sobredosis aguda de paracetamol en niños pequeños, posiblemente debido a las diferencias en la forma en que metabolizan el paracetamol.

En la siguiente tabla, se recogen las reacciones clínicas asociadas a una sobredosis por paracetamol, consideradas como esperables relacionadas con sobredosis, incluyendo la muerte por fallo hepático fulminante o sus secuelas.

Tabla 7: reacciones adversas identificadas con sobredosis de Paracetamol
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Disminución del apetito
Trastornos gastrointestinales
Vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos hepato biliares
Necrosis hepática, fallo hepático agudo, ictericia, hepatomegalia, sensibilidad en el hígado
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Palidez, hiperhidrosis, malestar
Exploraciones complementarias
Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, INR aumentada, tiempo de protrombina alargado, aumento del fosfato y del lactato sanguíneos

La sobredosis de *paracetamol* se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación

Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

En adultos y adolescentes (desde los 12 años) puede aparecer hepatotoxicidad a partir de la ingestión de 7.5 g – 10 g en un período menor a 8 horas. Los casos de fallecimientos son infrecuentes (menos del 3-4% de los casos sin tratar) y rara vez se ha comunicado sobredosis con menos de 15 g. En niños (hasta 12 años) una ingestión aguda menor de 150 mg/kg no se ha asociado con hepatotoxicidad. Pueden aparecer síntomas de la hepatotoxicidad que se manifiestan en forma de náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de *paracetamol* sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de *paracetamol* superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de *paracetamol* a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

En la siguiente tabla, se recogen las reacciones clínicas consideradas como secuelas del fallo hepático agudo, que puede ser fatal. Estas reacciones se pueden considerar esperables si ocurren en el estado de fallo hepático agudo asociado a una sobredosis de paracetamol.

Tabla 8: secuelas esperadas de un fallo hepático agudo asociado con sobredosis de Paracetamol
Infecciones e infestaciones
Sepsis, infección fúngica, infección bacteriana
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Coagulación intravascular diseminada, coagulopatía, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso
Coma (por sobredosis masiva de paracetamol o sobredosis de varios fármacos), encefalopatía, edema cerebral
Trastornos cardiacos
Cardiomiopatía
Trastornos vasculares
Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Fallo respiratorio
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis, hemorragia gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios
Fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Fallo multi-orgánico

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

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

1. ADULTOS

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

a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas

b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas

2. NIÑOS

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

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

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

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

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

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

Desordenes linfáticos y de la sangre.

Se ha reportado anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) durante una sobredosis de paracetamol.

Cafeína:

Los síntomas de sobredosificación aguda por cafeína incluye dolor abdominal, sofoco, escalofríos, agitación, insomnio, irritabilidad, pérdida de apetito, debilidad, temblor, rigidez, vómitos, estado de la conciencia alterado, hipertensión seguida de hipotensión, taquicardia, taquiapnea, diuresis, fiebre, apatía, , alucinaciones, hipokaliemia, hiponatremia, hiperglicemia, acidosis metabólica, convulsiones, rabiomiolisis, arritmias supraventriculares y ventriculares.

Los síntomas de intoxicación crónica por cafeína incluyen irritabilidad, insomnio, ansiedad, inestabilidad emocional, dolor abdominal crónico.

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína es principalmente sintomático y de mantenimiento.

Acido ascórbico:

La sobredosis aguda de ácido ascórbico puede causar diarrea y otras alteraciones gastrointestinales. .

Una sobredosis (> 2.5 g / día) puede ocasionar la precipitación de cálculos renales de cisteína, urato u oxalato, lo que puede ocasionar insuficiencia renal aguda. Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa tienen un mayor riesgo de hemólisis con la administración intravenosa de ácido ascórbico.

Los efectos de sobredosis generalmente ocurren en dosis superiores a 3.000 mg por día en adultos, y las dosis tolerables en niños varían según el peso corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso; analgésicos; paracetamol, combinaciones excluyendo psicodélicos. Código ATC: N02BE51.

Paracetamol:

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

Probablemente, el *paracetamol* produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una 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.

Dextrometorfano hidrobromuro:

El dextrometorfano es el isómero dextro del levorfanol, un análogo de codeína. Actúa a nivel central, produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicinas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de

control. Se desconoce cómo ejerce dicho efecto. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero al contrario que ésta, carece de efectos narcóticos y sobre el sistema respiratorio.

El principal metabolito, dextrorfan, se une con gran afinidad a los receptores σ para producir el efecto antitusivo sin los efectos de los opiáceos que ocurren por unión con los receptores μ y δ . También se une a los receptores serotoninérgicos y ha demostrado aumentar la actividad de la serotonina inhibiendo la recaptación de serotonina. En dosis mayores de las terapéuticas, el dextrorfan es también un antagonista de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

Maleato de clorfenamina:

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H-1, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tiene acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.

Cafeína citrato:

La cafeína bloquea receptores de la adenosina de los subtipos A1, A2A y A2B. Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. Además, uno de estos subtipos de receptores, el A1, juega un papel importante ya que regula los mecanismos de neurotransmisión. En este sentido, parece que la cafeína incrementa levemente la liberación de noradrenalina y de dopamina, potenciando la actividad neural de numerosas áreas cerebrales.

Además, la cafeína ejerce sobre el corazón un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, es decir, estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco. Así, la cafeína mitiga los síntomas de cansancio y favorece la motivación psíquica y la capacidad mental

Ácido ascórbico:

Ácido ascórbico (vitamina C) es una vitamina hidrosoluble que interviene en la formación de colágeno y en la reparación de tejidos. Ácido ascórbico se oxida reversiblemente a ácido dehidroascórbico; ambas formas de la vitamina C son importantes en procesos metabólicos de oxidación-reducción.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Existe una buena absorción de los principios activos de FRENADOL® COMPLEX en el tracto gastrointestinal

Paracetamol:

Absorción:

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente desde el tracto gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente de 10 a 60

minutos después de la administración de la dosis oral. La velocidad y el grado de absorción por vía rectal dependerán de la composición de la base del supositorio. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. Los estudios demuestran el inicio del alivio del dolor en 15 minutos. 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.

Metabolismo:

El metabolismo del *paracetamol* experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El *paracetamol* se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%).

Eliminación:

El paracetamol se elimina 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 semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Dextrometorfano:

Absorción: Tras la administración oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la C_{max} alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.

Metabolismo: El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYP2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano en voluntarios humanos.

Parece que hay distintos fenotipos para este proceso de oxidación, lo que da lugar a una farmacocinética muy variable entre los pacientes. El dextrometorfano no metabolizado, junto con los tres metabolitos morfínicos desmetilados, el dextrometorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroximorfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrometorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Excreción: El dextrometorfano se excreta en orina, de forma inalterada o como metabolitos desmetilados. La semivida de eliminación del dextrometorfano es de 3,4 a 5,6 horas.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Metabolizadores lentos. Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextrometorfano, que se hereda con patrón autosómico recesivo, presentando unos niveles plasmáticos hasta 20 veces superiores a los normales. La semivida de eliminación puede llegar hasta 45 horas.

Maleato de clorfenamina:

El maleato de clorfenamina se absorbe de manera relativamente lenta, a partir del tracto gastrointestinal, alcanzándose las máximas concentraciones plasmáticas entre 2,5 a 6 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad es baja, del 25 al 50%.

Parece sufrir un considerable mecanismo de primer paso. Aproximadamente el 70% de la clorfenamina circulante se une a proteínas plasmáticas. Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de la clorfenamina; se han comunicado valores de vida media entre 2-43 horas. El maleato de clorfenamina se metaboliza de forma extensiva. Los metabolitos incluyen desmetil y didesmetil clorfenamina. El medicamento inalterado y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina; dependiendo la excreción del pH urinario y de la velocidad de flujo. Se ha comunicado una duración de acción de 4 a 6 horas, que es más corta de la que se puede prever a partir de los parámetros farmacocinéticos.

En niños se ha observado una rápida y extensiva absorción, un rápido aclaramiento y una vida media más corta.

Cafeína:

La cafeína se absorbe en el tracto gastrointestinal (la vida media de absorción es de 2-13 minutos). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos es de 50 a 75 minutos, y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual).

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 25-36%.

La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%. La cafeína inalterada también se excreta en la orina en un 1% aproximadamente.

El metabolismo de la cafeína está acelerado en adultos fumadores (por inducción enzimática producida en los microsomas hepáticos por los hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco) y tras realizar ejercicio.

En cambio, la metabolización es lenta en pacientes con cirrosis hepática, en el embarazo y en los recién nacidos (debido a una insuficiencia de la síntesis enzimática). La semivida de eliminación en los adultos es de 3-6 horas, mientras que la de los recién nacidos alcanza 80-100 horas.

Acido ascórbico:

El ácido ascórbico se absorba rápidamente tras la administración oral, aunque la absorción implica un proceso de transporte activo y puede verse limitada por administración de dosis muy elevadas. La absorción gastrointestinal de ácido ascórbico puede estar reducida en pacientes con diarrea o con trastornos gastrointestinales.

El ácido ascórbico se distribuye ampliamente por los tejidos corporales, alcanzando elevadas concentraciones en hígado, leucocitos, plaquetas, tejidos glandulares y ojo. Las concentraciones plasmáticas normales de ácido ascórbico se sitúan entre 10 y 20 microgramos por ml; con un porcentaje de unión a plaquetas del orden del 25%. La vida media del ácido ascórbico en los tejidos es de alrededor de 16 días. El ácido ascórbico pasa a la leche materna y atraviesa la placenta, produciendo concentraciones en la sangre del cordón umbilical superiores a las halladas en la sangre materna.

El ácido ascórbico se oxida fundamental y reversiblemente a ácido dehidroascórbico, aunque una parte se metaboliza a compuestos inactivos entre los que figuran el ácido 2-sulfato-ascórbico y el ácido oxálico, que se excretan en orina.

Existe un umbral renal para la eliminación de ácido ascórbico por vía urinaria que se sitúa aproximadamente en 14 microgramos por ml, aunque varía entre individuos; cuando las concentraciones sanguíneas de ácido ascórbico exceden el umbral se produce la excreción urinaria de ácido ascórbico no metabolizado, mientras que cuando las concentraciones sanguíneas de ácido ascórbico son bajas no hay prácticamente excreción urinaria. La excreción renal de ácido ascórbico en condiciones normales es de 75 mg en 24 horas y de 400 mg en 24 horas tras la administración suplementaria de 1 gramo de ácido ascórbico. El ácido ascórbico plasmático se elimina hasta en un 40% mediante hemodiálisis. A dosis elevadas, el exceso de ácido ascórbico no absorbido es eliminado a través de las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

El paracetamol a dosis muy elevadas en animales causa necrosis centrolobulillar, metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas llevados a cabo con ratas y ratones se han detectado lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, hiperreflexia, aumento de la susceptibilidad a infecciones, hipertermia y cambios degenerativos en hígado, riñón, estómago, glándulas salivares, testículos y timo observándose áreas de necrosis en los dos primeros.

Se ha concluido que el efecto genotóxico de paracetamol no aparece a dosis clínicamente relevantes sino que se observa únicamente a dosis con toxicidad hepática o medular.

No hubo hallazgos de carcinogenicidad en ratones ni en ratas macho, sin embargo, en ratas hembra se observó un aumento de la incidencia de la leucemia de células mononucleares.

Se detectaron alteraciones en la fertilidad en ratas (atrofia testicular y disminución del peso de los testículos) y ratones (atrofia testicular y disminución del número de espermatozoides) a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos basándose en el área de superficie corporal.

En los estudios de reproducción y desarrollo en ratones se detectó, a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base área de superficie corporal, un retraso en el crecimiento y alteraciones en el esperma en la generación F1 y disminución del peso al nacer en la generación F2. A dosis por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos en base área de superficie corporal se observó en ratas una disminución de los folículos ováricos y de la fertilidad en crías hembra de la generación F1. No se encontró efecto teratogénico con paracetamol ni en ratas ni en ratones.

Dextrometorfano

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

A dosis elevadas y a largo plazo, se produjeron alteraciones histológicas en hígado, riñón y pulmón, reducción de la curva de crecimiento, reducción de la ganancia de peso corporal y anemia transitoria en ratas tratadas con dextrometorfano por vía oral.

No se dispone de estudios de carcinogénesis.

Cafeína citrato

Los estudios convencionales de dosis repetidas no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

En la mayoría de los estudios de genotoxicidad la cafeína produjo resultados negativos, sin embargo, aumentó in vivo en ratones el intercambio de cromátidas hermanas por células en metafase, potenció la genotoxicidad de mutágenos conocidos y aumentó la formación de micronúcleos en ratones deficientes de folato.

La cafeína no demostró potencial carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas. En ratones se observó un aumento de la incidencia de adenomas mamarios y pituitarios.

En los estudios de reproducción y desarrollo se detectó en ratas, a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base área de superficie corporal, un aumento en la incidencia de malformaciones (pie zopo, ectrodactilia y paladar hendido), retrasos en la osificación, un descenso del peso fetal y alteraciones del comportamiento. En ratones se observó una disminución de los nacidos vivos por camada a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base área de superficie corporal.

En los estudios de fertilidad en ratas se detectó una atrofia testicular severa a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base área de superficie corporal.

Ácido ascórbico

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Ácido ascórbico no fue teratogénico en ratones, ratas, hámster o cerdos. No se observaron alteraciones en el desarrollo ni en la fertilidad masculina en ratas.

Clorfenamina

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y ratones se observó somnolencia y temblor a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos.

En los estudios de genotoxicidad no se detectaron riesgos especiales para los seres humanos. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en los estudios realizados en ratas y ratones, sin embargo en ratones hembra se detectó en la glándula tiroides hiperplasia y un aumento en la incidencia de quistes de células foliculares.

Respecto a los estudios de reproducción y desarrollo en ratas y conejos, a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, no se encontraron evidencias de daños en el feto ni en la fertilidad, sin embargo, si se observó una disminución de la supervivencia postnatal en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa,
Dióxido de titanio (E-171),
Acido cítrico,
Polisorbato 80,
Aroma de naranja (contiene trazas de alcohol bencílico y sodio)
Amarillo quinoleína (E-104),
Amarillo naranja S (E-110)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres de papel/aluminio/surlyn con granulado para solución oral.

Envase conteniendo 10 sobres.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

JNTL Consumer Health (Spain), S.L.
C/ Vía de los Poblados 1, Edificio E, planta 3
28033-Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

49.269

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

Fecha de la primera autorización: Marzo de 1971

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/ 2025