

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINOMICINE polvo para suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

4,00 mg de clorfenamina maleato
6,00 mg de fenilefrina clorhidrato
200,00 mg de salicilamida
400,00 mg de paracetamol
30,00 mg de cafeína
300,00 mg de vitamina C

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre contiene:

8 g de sacarosa
1 g de fructosa
4 mg de amarillo anaranjado S (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.
Polvo de color anaranjado y olor a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años para el tratamiento sintomático de estados gripales, catarrales y resfriado común que cursan con dolor leve o moderado, dolor de cabeza, fiebre, congestión y secreción nasal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

Administrar 1 sobre cada 6 horas al iniciar el tratamiento y continuar después con 1 sobre cada 8 horas. No se excederá de 3 g de paracetamol cada 24 horas (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 4.3).

Forma de administración:

Este medicamento se administra por vía oral, preferentemente, con alimentos.
Disolver el contenido del sobre en un vaso de agua.

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

Administrar 1 sobre cada 6 horas al iniciar el tratamiento y continuar después con 1 sobre cada 8 horas. No se excederá de 3 g de paracetamol cada 24 horas (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 4.3).

Forma de administración:

Este medicamento se administra por vía oral, preferentemente, con alimentos. Disolver el contenido del sobre en un vaso de agua.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral, preferentemente, con alimentos. Disolver el contenido del sobre en un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos de este medicamento o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con historial de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por salicilatos.
- Niños y adolescentes menores de 16 años ya que el uso de salicilatos se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La relación beneficio/riesgo debe evaluarse en las siguientes situaciones: glaucoma, feocromocitoma, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertrofia prostática, enfermedades pulmonares y renales y anemia, ya que la *fenilefrina* puede agravar la patología en cuestión y/o interactuar con fármacos empleados habitualmente en estas situaciones clínicas.

No debe ingerirse alcohol ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales de este medicamento, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por el mismo. La utilización de este medicamento en los pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas- cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar hemorragia gástrica, por la *salicilamida* y daño hepático, por el *paracetamol*.

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

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

No tome este medicamento en los 7 días siguientes a la tonsilectomía, extracción dental u otro tipo de cirugía bucal.

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

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

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

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

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial.

En los pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos, se debe reducir la dosis de *cafeína* a 100 mg/día por lo que el límite diario será de 2 sobres y bajo control médico.

La *cafeína* puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilinas, teofilina...) también pueden ser sensibles a la *cafeína* por lo que no deberían tomar este medicamento.

Las personas de edad avanzada pueden ser más susceptibles a padecer efectos adversos anticolinérgicos y estimulantes del SNC incluso a la dosis usual para adultos.

Debido a la *fenilefrina*, se debe evitar la administración conjunta con otros simpaticomiméticos.

Debe evitarse en pacientes que estén en tratamiento con guanetidina u otros bloqueantes similares de las neuronas adrenérgicas.

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 en todos los medicamentos que utiliza.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de

deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Advertencias sobre excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 8 g de sacarosa por sobre lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en paciente alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Interferencias con pruebas analíticas

Interferencia con pruebas de laboratorio del paracetamol: La administración de *paracetamol* puede falsear las determinaciones de ácido úrico por el método del ácido fosfotúngstico y la determinación de la glucemia por el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa.

Interferencia con pruebas diagnósticas de la cafeína:

La *cafeína* puede invertir los efectos del dipiridamol sobre el flujo sanguíneo miocárdico, por lo que interfieren en los resultados de dicha prueba. Se recomienda interrumpir la ingesta de *cafeína* de 8 a 12 horas antes de la prueba.

Interferencia con pruebas de laboratorio de la salicilamida:

La *salicilamida* puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- **Sangre:** aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, *paracetamol* y proteínas totales; reducción (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina; reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.
- **Orina:** Reducción (biológica) de estriol; reducción (interferencia analítica) de ácido 5hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

Interferencia con pruebas de laboratorio de la clorfenamina:

Puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alergenitos, dando lugar a falsos negativos. Se recomienda suspender la medicación al menos tres días antes de comenzar las pruebas e informar al médico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

Salicilamida

- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente salicilamida con otros AINEs.

- Corticoides: La administración simultánea de salicilamida con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante (ver sección 4.4).
- Diuréticos: Los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea salicilamida y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- Anticoagulantes orales: Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio) (ver sección 4.4).
- Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. (Ver sección 4.4).
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: Los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- Otros antihipertensivos (β -bloqueantes): El tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- Insulina y sulfonilureas: La administración concomitante de salicilamida con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.
- Ciclosporina: Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- Vancomicina: La salicilamida aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- Interferón- α : La salicilamida disminuye la actividad del interferón- α .
- Alcohol: La administración conjunta de alcohol con salicilamida aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Fenilefrina

- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO): Si se administra la fenilefrina junto con fármacos que inhiben la enzima monoamino-oxidasa (IMAO), que se utilizan para la depresión (tranilcipromina, monoclobemida) o para la enfermedad de Parkinson (selegina), se pueden producir efectos adversos graves que se manifiestan como dolor fuerte de cabeza, elevación de la tensión arterial y elevación brusca de temperatura. En estos casos se debe separar su administración un mínimo de dos semanas.

- Bloqueantes beta-adrenérgicos: El uso simultáneo con fenilefrina puede dar lugar a hipertensión significativa y bradicardia excesiva con posible bloqueo cardíaco.
- Otros simpaticomiméticos: El uso simultáneo con fenilefrina puede dar lugar a estimulación aditiva del S.N.C. hasta niveles excesivos, produciendo nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente crisis convulsivas. Además, el uso simultáneo de otros simpaticomiméticos con fenilefrina puede aumentar los efectos vasopresores o cardiovasculares de cualquiera de los dos medicamentos.
- Anestésicos (hidrocarburos por inhalación): El uso crónico de fenilefrina antes de la anestesia con estos fármacos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. En caso de intervención quirúrgica programada, se aconseja interrumpir el tratamiento unos días antes.
- Alcaloides de la rauwolfia: Pueden inhibir la acción de la fenilefrina.
- Indometacina, bromocriptina: En algún caso aislado se ha descrito hipertensión severa tras la administración simultánea de fenilefrina con indometacina o con bromocriptina.
- Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Si se asocia con antidepresivos de este grupo, como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, se puede incrementar la sensibilidad a los simpaticomiméticos e incrementarse el riesgo de síndrome serotoninérgico.
- Antihipertensivos: Los simpaticomiméticos pueden inhibir los efectos hipotensores de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso simpático, como la metildopa, la reserpina y la guanetidina.

Clorfenamina

- Fármacos depresores del S.N.C.: La clorfenamina puede incrementar los efectos depresores del S.N.C. de otras sustancias como alcohol, hipnóticos, tranquilizantes menores, neurolépticos y analgésicos centrales. Además, la clorfenamina potencia los efectos de alcohol.
- Anticolinérgicos u otros medicamentos de acción anticolinérgica (atropina, hioscina, espasmolíticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO y antiparkinsonianos): La clorfenamina potencia la actividad anticolinérgica de estos fármacos.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

Salicilamida

- 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 salicilamida, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: Los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

- Uricosúricos: La administración conjunta de salicilamida y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción de *salicilamida* alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

- 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. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con salicilamida.
- Barbitúricos: La salicilamida aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
- Zidovudina: La salicilamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar salicilamida, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.
- Ácido valproico: La administración conjunta de salicilamida y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
- Fenitoína: La salicilamida puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Paracetamol

- Probenecid inhibe la conjugación del paracetamol con ácido glucurónico reduciendo su aclaramiento en casi dos veces. Deberá considerarse reducir la dosis de *paracetamol* durante el tratamiento concomitante con probenecid.
- Salicilamida puede prolongar la $t_{1/2}$ de eliminación del paracetamol.
- Ha de tenerse precaución con la administración concomitante de inductores enzimáticos o de sustancias potencialmente hepatotóxicas (ver sección 4.9.)
- Metoclopramida y domperidona aceleran la absorción del paracetamol.
- Colestiramina reduce la absorción del paracetamol.
- Anticoagulantes: El uso repetido durante más de una semana de paracetamol aumenta los efectos anticoagulantes. Dosis esporádicas de paracetamol no tienen un efecto significativo.
- 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, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Cafeína

- Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducidas por la cafeína.
- El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC y a otros efectos tóxicos aditivos.
- El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y

puede aumentar las reacciones adversas de la 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 con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos. Actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, simpaticomiméticos, tiroxina, etc. La degradación de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales, la cimetidina y el disulfiram, mientras que es acelerada por el tabaco.
- La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- El uso simultáneo de inhibidores de la girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.

Vitamina C

- La administración conjunta con hierro, aumenta la absorción gastrointestinal de éste.
- La vitamina C puede disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

La *salicilamida* atraviesa la barrera placentaria.

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

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

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

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

Lactancia:

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

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o el manejo de maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Salicilamida

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

Las reacciones adversas más características son:

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes:

- úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos respiratorios:

Frecuentes:

- espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes:

- urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Frecuentes:

- hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos generales:

Poco frecuentes:

- síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver apartado 4.3).

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes:

- hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

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

Trastornos generales:

- cefalea

Trastornos del sistema nervioso:

- mareos

Trastornos psiquiátricos:

- confusión

Trastornos del oído y del laberinto:

- tinnitus, sordera

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- sudoración

Trastornos renales y urinarios:

- insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda

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

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

Paracetamol

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales

Muy raros:

- reacciones de hipersensibilidad (desde simples rash cutáneos o urticaria hasta shock anafiláctico que requiere una interrupción del tratamiento)

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Muy rara:

- trombocitopenia, agranulocitosis

Trastornos hepatobiliares:

Raros:

- aumento de los niveles de las transaminasas hepáticas

Fenilefrina

Ocasionalmente: mareos, sequedad de nariz o de boca, dolor de cabeza leve, insomnio, náuseas leves, nerviosismo leve, ansiedad leve.

Raramente, puede producirse dolor de cabeza intenso, aumento de la presión arterial que a veces puede ser grave (crisis hipertensivas), micción dolorosa o dificultosa, opresión en el pecho, palpitaciones, taquicardia y comportamiento extraño.

Clorfenamina

La clorfenamina produce sedación. También se observan efectos anticolinérgicos (estimulación cardíaca, sequedad bucal, visión borrosa, disminución de la motilidad gastrointestinal y retención urinaria).

En pacientes con edad avanzada es más probable que se produzca confusión, dificultad o dolor durante la micción, somnolencia, mareos y sequedad de boca, nariz o garganta.

En niños y en pacientes de edad avanzada es más probable que se produzcan pesadillas, excitación no habitual, nerviosismo, inquietud o irritabilidad.

Cafeína

Debido a la presencia de cafeína en el preparado pueden aparecer reacciones adversas debidas a la estimulación del SNC con síntomas como nerviosismo, desasosiego o irritación gastrointestinal leve. Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

Vitamina C

Ocasionalmente puede producir náuseas, vómitos, ardor de estómago, fatiga, cefalea o insomnio. En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlas a los sistemas de farmacovigilancia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Existe riesgo de envenenamiento, en particular en ancianos, niños pequeños, pacientes con enfermedad hepática, alcohólicos crónicos, pacientes con malnutrición crónica y pacientes que estén tomando inductores enzimáticos. En estos casos, una sobredosis puede resultar fatal.

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal, cefalea, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, náuseas, depresión respiratoria e hipotensión.

Una sobredosis de 7,5 g de *paracetamol* en una única toma en adultos y de 140 mg/kg de peso corporal en una única toma en niños, provoca una citolisis hepática capaz de desencadenar una necrosis completa e irreversible que se traduce en insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede conducir a coma y a la muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de las transaminasas hepáticas (AST, ALT), de la láctico-deshidrogenasa y de la bilirrubina y un aumento del tiempo de protrombina pudiendo aparecer a partir de 12 a 48 horas tras su ingestión. Los síntomas clínicos del daño hepático aparecen normalmente a los 2 días, y alcanza el máximo a los 4-6 días. Puede desarrollarse una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso aunque no haya daño hepático grave. Otros síntomas no hepáticos que han sido notificados tras una sobredosis de *paracetamol* incluyen anomalías del miocardio y pancreatitis.

Procedimiento en caso de emergencia

- Traslado inmediato a un hospital
- Toma de una muestra sanguínea para la valoración inicial del *paracetamol* en plasma
- Aspiración y lavado gástrico, carbón activado vía oral
- Administración i.v. (o por vía oral, si es posible) del antídoto N-acetilcisteína, de ser posible, antes de que transcurran 8 horas. La N-acetilcisteína puede sin embargo, dar un grado de protección incluso después de 10 horas y hasta después de 48 horas, pero en estos casos ha de prolongarse el tratamiento.
- Tratamiento sintomático.
- Puede utilizarse metionina por vía oral como alternativo a la N-acetilcisteína. Ha de administrarse lo antes posible tras la sobredosis y en cualquier caso, durante las primeras 10 horas a la sobredosis.
- Se aconseja alcalinizar la orina (solución de bicarbonato de sodio) y normalizar la calciemia. Controlar la respiración, administrar naloxona y, si es preciso, hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos combinados para el resfriado
Código ATC: R05X

Se considera que la asociación es útil en síndromes nosopáticos no graves pero frecuentes, tales como el resfriado, catarro y enfriamientos que pueden ir acompañados de fiebre y dolor leve, provocando una incapacitación de la actividad normal durante el periodo agudo. En todos estos síndromes puede haber una liberación de histamina, la consiguiente congestión nasal, hiperemia, fiebre y dolores leves.

Para combatir los efectos de la histamina este medicamento contiene *clorfenamina*, antihistamínico potente que inhibe la secreción nasal, que es uno de los síntomas más molestos. La hiperemia se corrige con la fenilefrina que produce, además, una broncodilatación que mejora la ventilación y descongestión de las vías respiratorias.

Para el dolor y la fiebre el medicamento incluye dos componentes, la *salicilamida* y el *paracetamol*, que son capaces de corregir ambos síntomas.

La *cafeína* actúa como estimulante del Sistema Nervioso Central y aumenta la capacidad funcional del músculo, haciendo más potente la contracción, mientras que la fatiga disminuye. Ambas funciones favorecen cualquier actividad humana que requiera un esfuerzo psíquico o físico.

La vitamina C aumenta la resistencia a infecciones por su capacidad de aumentar las defensas del organismo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los seis componentes son absorbidos en el tracto gastrointestinal, pero dos sufren el efecto de primer paso hepático: la *clorfenamina*, que sólo alcanza la circulación sistémica en un 50% ya que el efecto del primer paso es saturable, y la *salicilamida* que es metabolizada casi completamente dando metabolitos inactivos en forma conjugada (como glucurónido y sulfato).

La absorción gastrointestinal de *fenilefrina* es incompleta y errática pues sufre una importante metabolización en la pared intestinal, resultando una biodisponibilidad del orden del 38%.

El *paracetamol* y la *cafeína*, tienen una mayor biodisponibilidad y no sufren el efecto de primer paso.

La *vitamina C* se absorbe en el tracto gastrointestinal por transporte activo.

Distribución

La *clorfenamina*, se distribuye en el fluido cerebroespinal en el Sistema Nervioso Central, lo cual se demuestra por la somnolencia que causa; es extensamente distribuida por todos los tejidos del organismo. En caso de sobredosis fatal ha sido localizada en cerebro, pulmón, riñón e hígado. El volumen de distribución es 3,2 l/kg.

La distribución de la *fenilefrina* es desconocida, aunque se localiza en la leche materna.

La *salicilamida* es rápida y extensamente distribuida a los tejidos encontrándose en el músculo, hígado y cerebro. No se conoce si ésta o sus metabolitos cruzan la placenta o son distribuidos en la leche.

El cuarto componente, *paracetamol*, se distribuye rápida y uniformemente en el organismo, uniéndose a proteínas plasmáticas del 20 al 30% (en sobredosis puede unirse hasta un 50%); se ha publicado que atraviesa la barrera placentaria.

La *cafeína* es rápidamente distribuida en los tejidos corporales, cruza la barrera placentaria y la hematoencefálica; aproximadamente el 17% del fármaco se une a proteínas plasmáticas y se detecta en la leche materna en concentraciones de 0,52 microgramos/ml.

La *vitamina C* se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, localizándose mayoritariamente en hígado, leucocitos, plaquetas, tejido glandular y en el cristalino. Alrededor del 25 % se une a proteínas plasmáticas. Cruza la placenta y también pasa a leche materna.

Biotransformación y eliminación

La *clorfenamina* se metaboliza en el hígado produciendo metabolitos derivados demetilados (monodesmetil y didesmetil) inactivos. Su excreción por leche es desconocida, la renal es del 50% y menos del 1% por heces. La vida media de eliminación es de 20 horas, incrementándose en caso de disfunción renal y disminuyendo en niños.

La *fenilefrina* se metaboliza en el hígado y en el intestino por la enzima monoaminoxidasa (MAO); los metabolitos y la vía de excreción no han sido identificados.

La *salicilamida* y sus metabolitos son eliminados en orina y menos del 5% de ésta se elimina inalterada.

El *paracetamol* se metaboliza en el hígado por los sistemas enzimáticos microsomales, conjugándose el 80 a 85% con ácido glucurónico; en menor cantidad se conjuga con el sulfúrico y una pequeña cantidad se conjuga con cisteína. El fármaco se excreta en orina en las formas conjugadas antes mencionadas y una pequeña parte (1-4%) se encuentra inalterada; también hay excreción biliar en un 2,6%. La vida media de eliminación varía de 2 a 4 horas.

La *cafeína* tiene una vida media plasmática de 3 a 4 horas en adultos y el fármaco es rápidamente metabolizado en los microsomas hepáticos del hígado, produciendo ácido 1-metilúrico, 1-metilxantina y 7-metilxantina; la excreción es renal, y del 0,5 al 3,5% de la dosis se excreta sin cambios en la orina.

La *vitamina C* es reversiblemente oxidada a se oxida ácido dehidroascórbico y parte del mismo es metabolizado a compuestos inactivos tales como ácido ascórbico 2-sulfato y ácido oxálico que se excreta por orina. El umbral renal del ácido ascórbico es aproximadamente de 14 mg/ml (aunque existen diferencias individuales).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La seguridad de este medicamento viene avalada por la extensa utilización de sus componentes, utilizados no sólo en este medicamento sino en otros preparados comerciales de amplio uso que certifican su seguridad.

Analizando y comparando las concentraciones de cada uno de los componentes respecto a sus DL50, se considera que este medicamento es de baja toxicidad, ya que los valores de las dosis de la misma están muy alejados de los datos cuantitativos de toxicidad publicados.

Todos los efectos tóxicos, descritos en la bibliografía científica, con administración continuada, se han producido a dosis bastantes superiores a las empleadas en este medicamento.

Las dosis descritas en la experimentación animal con posibles efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos son excesivamente altas y se encuentran muy lejos de las dosis utilizadas en este medicamento.

Se han observado efectos sobre la reproducción en la experimentación animal con las sustancias activas. Sin embargo, las dosis empleadas son bastante superiores a las de la composición del medicamento, por lo que no es probable que ésta afecte a la función reproductora.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa, fructosa, esencia de naranja, amarillo naranja S (E-110) y cloruro sódico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 10 sobres monodosis. Los sobres estan formados por un complejo de papel/aluminio/polietileno termosoldable.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO DE APLICACIONES FARMACODINÁMICAS, S.A.
Grassot, 16 - 08025- Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro AEMPS 56.526

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 1985
Fecha de la última renovación de la autorización: Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)