

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FRENADOL® Descongestivo cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene:

Paracetamol, 500 mg

Clorfenamina maleato, 2 mg (*equivalente a 1,40 mg de clorfenamina*)

Dextrometorfano hidrobromuro, 15 mg

Pseudoefedrina hidrocloreuro, 30 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura de color rojo y blanco opaco, con el nombre “Frenadol descongestivo” serigrafiado.

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 y congestión nasal y estornudos para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos: 1 cápsula (que contiene 500 mg de paracetamol) cada 6 u 8 horas según necesidad (3 ó 4 veces al día). No sobrepasar 4 tomas al día (equivalente a 2 g de paracetamol). Ver sección 4.4.

Adolescentes entre 12 y 18 años: 1 cápsula cada 6 u 8 horas según necesidad. No sobrepasar 4 tomas al día.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Población pediátrica

Los niños menores de 12 años no pueden tomar este medicamento, debido a la dosis de sus principios activos.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 4 cápsulas, 2 g de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

Pacientes con insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal administrar 1 cápsula cada 6-8 horas, dependiendo del grado de filtración glomerular, según el cuadro siguiente:

<u>Filtración glomerular</u>	<u>DOSIS</u>
10-50 ml/min	1 cápsula cada 6 h

<10 ml/min	1 cápsula cada 8 h
------------	--------------------

Vía oral.

Ingerir la cápsula con agua

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

Si el paciente empeora o los síntomas persisten después de 5 días de tratamiento en adultos o 3 días 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, a otros simpaticomiméticos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión grave o hipertensión no controlada
- Enfermedad coronaria o arterial grave.
- Primer trimestre del embarazo debido a su contenido en pseudoefedrina (ver sección 4.6).
- Hipertiroidismo
- Tos asmática
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia renal y hepática grave.
- Enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave
- Glaucoma.
- Pacientes en tratamiento con otros medicamentos simpaticomiméticos.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.
 - o Pacientes que estén tomando o hayan tomado en las dos semanas precedentes (ver sección 4.5):Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). El uso concomitante incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico por dextrometorfano y puede causar un aumento de la presión sanguínea y/o crisis hipertensiva.
 - o Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS).
 - o Bupropión.
 - o Linezolid.
 - o Procarbazina.
 - o Selegilina.
- No administrar este medicamento a niños menores de 7 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis diaria recomendada.

Los pacientes con una condición respiratoria persistente como enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial, o si la tos está acompañada de secreciones excesivas, deben consultar a su médico antes de usar este producto.

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 (ver sección 5.2)

- 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 ensayados.

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar daño hepático. Los alcohólicos crónicos deben preguntar a su médico si pueden tomar paracetamol, otros analgésicos o antipiréticos. Además, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9) Por lo tanto, esta medicina no debe ser usada con ningún otro producto que contenga paracetamol.

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. Tomar más de la dosis recomendada (sobredosis) puede resultar en daño hepático. En caso de sobredosis, acuda a su médico de inmediato. La atención médica rápida es crítica tanto para adultos como para niños, incluso si no se observan signos o síntomas.

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

Reacciones cutáneas graves, como Pustulosis exantemática generalizada (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción con eosinofilia y síntomas (DRESS) han sido reportados muy raramente en pacientes que reciben paracetamol. Los pacientes deben ser informados sobre los signos de reacciones cutáneas graves, y el uso del medicamento debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo 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 la sepsis, o en pacientes con desnutrición y 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 evaluar la administración de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática, asma, glaucoma, obstrucción del cuello vesical, obstrucción piloroduodenal, úlcera péptica estenosante, 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 sedación. Debido al riesgo de depresión del SNC 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). La Clorfenamina puede potenciar los efectos sedantes de los depresores del sistema nervioso central, incluidos el alcohol, los sedantes y los tranquilizantes.

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.

Debe recomendarse a los pacientes con dificultad para orinar debido a la hiperplasia de próstata que consulten a un médico antes de usar clorfenamina.

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 o dificultad al orinar debido a hiperplasia de próstata, 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.

El principio activo dextrometorfano, es potencialmente adictivo por lo que su uso prolongado puede provocar tolerancia y dependencia mental y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia solo se les administrará este principio activo bajo estricto control médico y por períodos cortos de tiempo.

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).

Relacionadas con la pseudoefedrina

No se debe administrar con otros medicamentos que contengan descongestivos nasales.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR):

Se han notificado casos de SEPR y SVCR asociados con el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina (ver sección 4.8). El riesgo aumenta en pacientes con hipertensión grave o no controlada, o con una enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave (ver sección 4.3).

Se debe suspender el tratamiento con pseudoefedrina y buscar asistencia médica inmediata si se presentan los siguientes síntomas: cefalea intensa y repentina o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, crisis convulsivas y/o trastornos visuales. La mayoría de los casos notificados de SEPR y SVCR se resolvieron tras suspender el tratamiento y con la administración de un tratamiento adecuado.

Se han notificado reacciones cutáneas severas como pustulosis exantemática generalizada aguda muy raramente en productos que contienen pseudoefedrina. Esta erupción pustulosa aguda puede ocurrir dentro de los primeros 2 días de tratamiento, con fiebre y numerosas pústulas pequeñas, principalmente no foliculares, que se originan en un eritema edematoso diseminado y principalmente localizado en los pliegues cutáneos, el tronco y las extremidades superiores. Los pacientes deben ser monitoorizados cuidadosamente. Si se presentan signos y síntomas como la formación de pequeñas pústulas, con o sin pirexia o eritema, se debe suspender el tratamiento con pseudoefedrina y consultar a un médico. (ver la Sección 4.8).

Existe notificaciones de colitis isquémica con pseudoefedrina. El tratamiento debe ser discontinuado y se debe buscar consejo médico si aparece repentinamente dolor abdominal, sangrado rectal u otros síntomas de desarrollo de colitis isquémica (ver sección 4.8)

Se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica con la pseudoefedrina. La pseudoefedrina debe suspenderse si se produce una pérdida repentina de la visión o una disminución de la agudeza visual, como escotoma.

Este producto se debe usar bajo la indicación de un médico y se deberá evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

- enfermedades cardiovasculares preexistentes, como arritmias y enfermedad coronaria, , hipertensión leve o moderada
- Enfermedad del tiroides
- diabetes mellitus (puede aumentar la concentración de glucosa en sangre)
- glaucoma y predisposición al glaucoma
- insuficiencia renal
- Hipertrofia prostática y/o retención urinaria.

Los mayores de 60 años pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos de las aminas simpaticomiméticas. La sobredosis que se puede producir de dichas aminas simpaticomiméticas en pacientes mayores de 60 años, puede causar alucinaciones, depresión del SNC, convulsiones y muerte.

Se recomienda suspender el tratamiento al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica.

Los niños menores de 12 años no pueden tomar este medicamento, debido a la dosis de sus principios activos

Si el dolor o la fiebre persisten o empeoran, o si aparecen nuevos síntomas, consulte a su médico.

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. Se debe recomendar a los pacientes que pregunten a su doctor o farmacéutico antes de usar Frenadol si están tomando una medicina anticoagulante como warfaina u otro derivado cumarínico
- **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 utilice paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado a 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 (IMAO)**, 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 **procarbazona**, **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, substrato de CYP2D6, administrado concomitantemente con dextrometorfano provoca la prolongación de su metabolismo. El isovuconazol, inhibidor moderado de CYP3A4 e inductor de CYP2B6, cuando se administra concomitantemente con dextrometorfano incrementa su AUC y Cmax un 18 y 17%, respectivamente.

No administrar conjuntamente con **zumos 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 pseudoefedrina:

- **Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos):** pueden inhibir la excreción renal de la pseudoefedrina con posible prolongación de su acción y toxicidad.
- **Alcaloides de la rauwolfia:** posible inhibición de la acción de la pseudoefedrina y reducción del efecto antihipertensivo de los alcaloides.
- **Anestésicos por inhalación:** posible aumento del riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes con enfermedad cardiaca
- Antihipertensivos o diuréticos usados como antihipertensivos: con algunos como los **betabloqueantes, metildopa, reserpina y guanetidina** puede haber una disminución de sus efectos antihipertensivos; se recomienda monitorización del paciente
- **Bloqueantes beta-adrenérgicos:** probable inhibición de sus efectos y riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardiaco, por lo que se requiere monitorización cardiaca y de la tensión arterial.
- **Estimulantes del SNC (anfetaminas, xantinas):** probable estimulación aditiva del SNC que puede ser excesiva y causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente convulsiones o arritmias cardíacas; se recomienda observación clínica del paciente
- **Glucósidos digitálicos:** posible aumento de riesgo de arritmias cardíacas
- **Hormonas tiroideas:** posible aumento de los efectos tanto de las hormonas tiroideas como de la pseudoefedrina.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** se debe evitar la administración conjunta de este medicamento e incluso en los 15 días posteriores a la finalización del tratamiento con IMAO (antidepresivos como **tranilcipromina, moclobemida**, para la enfermedad de Parkinson como **selegilina**, anticancerosos como **procarbazona**, o antiinfecciosos como **linezolid**. La pseudoefedrina ejerce sus propiedades vasoconstrictoras al estimular los receptores adrenérgicos y desplazar la norepinefrina de los sitios de

almacenamiento neuronal. Dado que los IMAO impiden el metabolismo de las aminas simpaticomiméticas y aumentan la acumulación de norepinefrina liberable en el tejido nervioso adrenérgico, los IMAO pueden potenciar el efecto de la pseudoefedrina. Se han reportado crisis hipertensivas agudas en la literatura médica con el uso concomitante de MAOI y aminas simpaticomiméticas **Levodopa**: posible incremento de la posibilidad de arritmias cardíacas.

- **Nitratos**: posible reducción de los efectos antianginosos de los nitratos.
- **Otros simpaticomiméticos**: posible producción de efectos aditivos, como aumento de la estimulación del SNC, efectos cardiovasculares e incremento de toxicidad de la pseudoefedrina.
- **Cocaína**: además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

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 alérgicos, por lo que se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

La *pseudoefedrina* puede interactuar con Iobenguano I-131, pudiendo aparecer resultados falsos negativos en gammagrafías, como en caso de tumores neuroendocrinos en que la pseudoefedrina puede reducir la cantidad de Iobenguano I-131.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No debe administrarse ni durante el embarazo ni durante el período de lactancia. No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia para la combinación de clorfenamina, dextrometorfano, paracetamol y pseudoefedrina.

Este producto no debe ser usado durante lactancia o embarazo a menos que el beneficio potencial del tratamiento de la madre supere los posibles riesgos que se puedan desarrollar en el feto o en el lactante.

Paracetamol: No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con paracetamol. Cuando se administra a la madre en la dosis adecuada, el paracetamol atraviesa la placenta entrando en la circulación fetal tan solo 30 minutos después de la ingestión y es metabolizado mediante la conjugación con el sulfato fetal. Cuando se toma según las indicaciones, el paracetamol no afecta negativamente a la madre embarazada o al feto .

Clorfenamina maleato: se desconoce si la clorfenamina o sus metabolitos atraviesan la placenta. En los estudios en animales no se han demostrado efectos teratogénicos pero si una disminución de la supervivencia postnatal a dosis más altas que las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

Dextrometorfano: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Pseudoefedrina: La pseudoefedrina está contraindicada en el primer trimestre del embarazo. La pseudoefedrina atraviesa la barrera placentaria.

Su uso durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con leves incrementos del riesgo de aparición de 3 tipos de malformaciones: gastrosquisis y atresia del intestino delgado por disrupción vascular, y microsomía hemifacial. El riesgo es mayor en mujeres fumadoras.

Consulte a su médico antes de emplear este medicamento si está embarazada ya que podría afectar al desarrollo del feto.

Lactancia

Paracetamol: No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres durante la lactancia con paracetamol. El Paracetamol es excretado en la leche materna en bajas concentraciones (del 0.1% al 1.85% de la dosis materna ingerida). La ingestión por parte de la madre de paracetamol en dosis controladas no presenta riesgo al lactante.

Clorfenamina maleato: Se desconoce si la Clorfenamina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

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, su uso durante la lactancia no está recomendado. La clorfenamina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Dextrometorfano: No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres en lactancia con dextrometorfano. Se desconoce si el dextrometorfano o sus metabolitos son excretados en leche materna

Pseudoefedrina: la pseudoefedrina se concentra y se excreta por la leche materna(0,7 % a las 24 horas). Las concentraciones de pseudoefedrina en la leche son de 2 a 3 veces superiores a las del plasma. Este perfil de concentración de fármaco en la leche/plasma sugiere una baja unión a proteínas, aunque no se dispone de datos de unión a proteínas plasmáticas en seres humanos. Los datos de un estudio de madres lactantes que toman 60 mg de pseudoefedrina cada 6 horas sugieren que del 2,2 al 6,7% de la dosis diaria máxima (240 mg) puede estar disponible para Lactante.

No se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia debido a que las aminos simpaticomiméticas suponen un riesgo mayor de efectos secundarios para el lactante, especialmente en los recién nacidos y

prematuros. A no ser que el beneficio potencial del tratamiento de la madre supere los posibles riesgos para el desarrollo del lactante.

Fertilidad

Paracetamol: Los estudios realizados en animales han mostrado un efecto sobre la fertilidad en ratas y ratones macho a dosis similares a las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

Pseudoefedrina: se han observado alteraciones en la fertilidad en ratas macho a dosis superiores a las utilizadas en la práctica clínica (ver sección 5.3).

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.. Tenga precaución cuando conduzca o use un vehículo de motor o maquinaria. (ver sección 4.8)

4.8. Reacciones adversas

Datos de los de ensayos clínicos

No están disponibles estudios controlados con placebo con suficientes datos de efectos adversos para la combinación de clorfenamina, dextrometorfano, paracetamol y pseudoefedrina

Los siguientes efectos adversos fueron reportados en un $\geq 1\%$ de los sujetos que participaron en ensayos aleatorios controlados con placebo de un único ingrediente de clorfenamina, clorfenamina/paracetamol/pseudoefedrina, único ingrediente pseudoefedrina, y paracetamol/pseudoefedrina: astenia, mareo, boca seca, dispepsia, inquietud, insomnio, náuseas, nerviosismo, faringitis y somnolencia..

Datos postcomercialización

En las tablas siguientes se incluyen las reacciones adversas identificadas durante la experiencia de postcomercialización de clorfenamina, dextrometorfano , paracetamol y pseudoefedrina. 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)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia Según estudios epidemiológicos y notificaciones espontáneas de	Reacción adversa

	reacciones adversas	
Trastornos del Sistema inmune	Desconocida	Reacción anafiláctica
	Desconocida	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Desconocida	Ansiedad
	Desconocida	Estado eufórico
	Desconocida	Alucinaciones
	Desconocida	Alucinaciones visuales
	Desconocida	Agitación
Trastornos del Sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza
	Desconocida	Accidente cerebrovascular (a)
	Desconocida	Tremor
	Desconocida	Parestesia
	Desconocida	Hiperactividad psicomotora
	Desconocida	Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (ver sección 4.4)
	Desconocida	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (ver sección 4.4)
Trastornos cardíacos	Desconocida	Arritmias
	Desconocida	Palpitaciones
	Desconocida	Taquicardias
	Desconocida	Dolor abdominal
	Desconocida	Diarrea
	Desconocida	Vómitos
	Desconocida	Infarto de miocardio (a)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Desconocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda
	Desconocida	Exantema fijo medicamentoso
	Desconocida	Angioedema
	Desconocida	Prurito
	Desconocida	Rash
	Desconocida	Rash prurítico
	Desconocida	Urticaria
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Disuria
	Desconocida	Retención urinaria
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Desconocida	Irritabilidad
Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Dolor abdominal

	Desconocida	Colitis isquémica
	Desconocida	Diarrea
	Desconocida	Vómitos
Trastornos oculares	Desconocida	Neuropatía óptica isquémica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Desconocida	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado ^c
Investigaciones	Desconocida	Aumento de la presión sanguínea
	Desconocida	Incremento de las transaminasas ^b

^a: Estos eventos se han informado muy raramente en la seguridad posterior a la comercialización. Un estudio de seguridad postautorización (PASS) no proporcionó ninguna evidencia de mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular asociado con el uso de vasoconstrictores para la descongestión nasal, incluida la pseudoefedrina.

^b: Puede ocurrir una elevación de las transaminasas a bajos niveles en algunos pacientes que reciben dosis controladas de paracetamol; estas elevaciones no son acompañadas de fallo hepático y normalmente se resuelven con terapia continuada o discontinuación de paracetamol.

^c: Se 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.

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 identificaron RAM asociadas a sobredosis para la combinación de clorfenamina, dextrometorfano, paracetamol y pseudoefedrina a partir de la revisión de los datos de seguridad posteriores a la comercialización.

No hay informes encontrados en la literatura que describan la sobredosis de la combinación clorfenamina, dextrometorfano, paracetamol y pseudoefedrina.

La información presentada a continuación describe una sobredosis con los ingredientes activos individuales

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

Síntomas y signos:

La sobredosis de dextrometorfano puede estar asociada con náuseas, vómitos, distonía, agitación, confusión, somnolencia, estupor, nistagmo, cardiotoxicidad (taquicardia, ECG anormal incluida prolongación de QTc), ataxia, psicosis tóxica con alucinaciones visuales, hiperexcitabilidad, colitis isquémica e hipertensión.

En caso de sobredosis masiva se pueden observar los siguientes síntomas: coma, depresión respiratoria, convulsiones.

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.

Tratamiento:

- Se puede administrar carbón activo a pacientes asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior.
- Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están sedados o en coma, se puede considerar, naloxona a las dosis habituales para el tratamiento de sobredosis de opiáceos. Se pueden usar benzodiacepinas para las convulsiones y benzodiacepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

Paracetamol

Trastornos hepatobiliares

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

Las muertes son infrecuentes (menos del 3-4% de los casos no tratados) y rara vez se han notificado sobredosis de menos de 15 gramos. Las pruebas clínicas y de laboratorio de toxicidad hepática pueden no ser evidentes hasta 48 a 72 horas después de la ingestión. Muerte o toxicidad son 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 2: reacciones adversas identificadas con sobredosis de Paracetamol
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Disminución del apetito
Trastornos gastrointestinales
Vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares
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.

La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Pueden aparecer síntomas de la hepatotoxicidad que se manifiestan en forma de náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal, malestar general 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 3: 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.

Trastornos linfáticos y de la sangre

Anemia hemolítica: se ha notificado hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) en una sobredosis de paracetamol.

Pseudoefedrina:

La sobredosis puede provocar náuseas, vómitos, síntomas simpaticomiméticos, que incluyen estimulación del sistema nervioso central, insomnio, temblor, midriasis, ansiedad, agitación, alucinaciones, convulsiones, palpitaciones, taquicardia, hipertensión y bradicardia refleja. Otros efectos pueden incluir disrritmias, crisis hipertensiva, hemorragia intracerebral, infarto de miocardio, psicosis, rabdomiólisis, hipocalemia e infarto isquémico intestinal. Se ha informado somnolencia durante sobredosis en niños. Los eméticos y el lavado gástrico deben iniciarse dentro de las 4 horas siguientes a la sobredosis para que sean efectivos. El carbón adsorbente solo es útil si se administra durante la primera hora. En la intoxicación por pseudoefedrina la diuresis forzada aumentará la eliminación de la misma, siempre y cuando la función renal sea adecuada. No obstante, en los casos de sobredosis grave no se recomienda la diuresis. Monitorizar la función cardíaca y cuantificar los electrolitos del suero. Si existen signos de toxicidad cardíaca puede estar indicado el uso de *propranolol* por vía IV. La hipopotasemia se puede tratar con una infusión lenta de una solución diluida de cloruro de potasio, monitorizando la concentración sérica de potasio durante la administración y durante varias horas después. En caso de producirse delirio y convulsiones administrara *diazepam* por vía IV.

Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de sobredosis, consulte a su médico o contacte con el Servicio de Información Toxicológica de forma inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema respiratorio; otros preparados combinados para el resfriado. Código ATC: R05X.

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 taquicininas, 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.

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.

Pseudoefedrina:

Tiene unos efectos similares a los de la efedrina, aunque su actividad vasoconstrictora y los efectos centrales son inferiores que los de ésta. Se trata de un estereoisómero de la efedrina que se comporta como agonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos, y en menor medida de los receptores beta. El agonismo sobre los receptores alfa-1 da lugar a una vasoconstricción de los vasos sanguíneos, incluidos los de la mucosa nasal, disminuyendo el contenido de sangre y la hinchazón de la mucosa, lo que produce un efecto descongestionante de las vías nasales. Por otra parte, el efecto agonista sobre receptores beta podría dar lugar a broncodilatación, disminuyendo la resistencia al flujo de aire.

Asimismo, la pseudoefedrina, al igual que la efedrina, se comporta como agonista indirecto, siendo captado por la fibra simpática, desplazando a la noradrenalina de sus vesículas y favoreciendo su liberación. La noradrenalina liberada podría potenciar los efectos simpaticomiméticos de la pseudoefedrina al actuar sobre sus receptores. Sin embargo, este mecanismo produce una depleción de los niveles de catecolaminas en la fibra simpática, lo que ocasionaría taquifilaxia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Existe una buena absorción de los principios activos de FRENADOL® desgongestivo 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.

Biotransformación:

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. 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.

Pseudoefedrina:

- **Absorción:** La pseudoefedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15-30 minutos, manteniendo su efecto descongestivo durante 3-4 horas en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan a la absorción.

- **Distribución:** Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un Vd entre 2,3 y 3,3 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0,75% de dosis oral en la leche al cabo de 24 horas. Las concentraciones de pseudoefedrina en la leche materna son 2 o 3 veces superiores a las del plasma. Los datos de un estudio de madres lactantes que toman 60 mg de pseudoefedrina cada 6 horas sugieren que entre el 2,2 y el 6,7% de la dosis diaria máxima (240 mg) puedan llegar a un bebé lactante a través de la leche materna.
- **Biotransformación:** La pseudoefedrina se metaboliza por N-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al 1% dando lugar al metabolito nor-pseudoefedrina.
- **Eliminación:** Tanto la pseudoefedrina como su metabolito hepático se eliminan por orina, con un 55-96% de la pseudoefedrina inalterada. La eliminación de la pseudoefedrina es pH dependiente, y se acelera en orina ácida. La semivida de eliminación es de 3-6 horas (pH = 5) o de 9-16 horas (pH = 8). El Cl es de 7,3-7,6 ml/minuto/kg.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Niños: Tras administrar una dosis de 30-60 mg de pseudoefedrina en niños de 6-12 años, se obtuvieron valores de C_{max} entre 244 y 492 ng/ml al cabo de 2,1 y 2,4 horas y de V_d de 2,6 y 2,4 l/kg respectivamente. Presenta una semivida de eliminación similar a la de adultos. El Cl es algo mayor que en adultos, con valores de 10,3-9,2 ml/minuto/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

El paracetamol a dosis muy elevadas en animales causa necrosis centrolobulillar hepática, 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 cuanto a los estudios de reproducción y desarrollo se detectaron, a dosis próximas a las utilizadas a nivel clínico, alteraciones en la fertilidad (disminución del tamaño de los testículos en ratas y anomalías en el esperma en ratones) y un retraso en el crecimiento en la generación F1 y una disminución del peso al nacer en la generación F2 en ratones. No se encontró efecto teratogénico ni en ratas ni en ratones a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal.

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.

Clorfenamina

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y ratones se observó somnolencia y temblor a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos basándose en el área de superficie corporal.

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.

Pseudoefedrina

En los estudios de toxicidad a dosis única y de toxicidad a dosis repetidas se produjeron efectos atribuidos a la farmacología exagerada de la molécula (actividad simpaticomimética).

No se han detectado efectos mutagénicos en los test realizados. No se disponen de estudios de carcinogénesis.

Se ha demostrado en animales, que la pseudoefedrina reduce el peso medio, la longitud y el índice de osificación del esqueleto del feto a dosis tóxica para la madre. No se reportaron efectos teratógenos ni en ratas ni en conejos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho la pseudoefedrina administrada por vía intraperitoneal, a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, demostró inducir anomalías del esperma, aumentar la actividad apoptótica en el testículo y reducir el número de espermatozoides. Estos efectos no se observaron a dosis similares por vía oral.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Almidón de maíz pregelatinizado
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula:

Gelatina
Eritrosina (E-127)
Amarillo quinoleína (E-104)
Dióxido de titanio (E-171)
Oxido de hierro negro (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/Aluminio.

Envases de 16 cápsulas.

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

56.682

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

Fecha de la primera autorización: Mayo de 1986.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025