

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Larobeta 500/30/15 mg polvo para solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol.....500 mg

Pseudoefedrina sulfato.....30 mg

Dextrometorfano hidrobromuro.....15 mg

#### Composición cualitativa y cuantitativa

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Sacarosa.....2.514,85 mg

Sorbitol (E-420).....10 mg

Amaranto (E-123).....0,15 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

Polvo de color rosa y con sabor a fresa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

.

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los catarros y gripes que cursen con dolor, fiebre, congestión nasal y tos improductiva (irritativa, nerviosa).

Para mayores de 12 años

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 1 sobre cada 4, 6 u 8 horas (6, 4 o 3 veces al día) según necesidad. No se excederá de 6 sobres (3 g de paracetamol) en 24 horas. Ver sección 4.4.

##### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Verter el contenido de un sobre en medio vaso de agua y agitar hasta su total disolución. Ingerir una vez disuelto. No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga ni con bebidas alcohólicas. Si el medicamento se administrara por la noche se debería tomar unas horas antes de acostarse, para reducir al mínimo la posibilidad de insomnio, sobre todo en pacientes con dificultad para dormir. Si la fiebre persiste más de 3 días, el dolor más 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol y/o pseudoefedrina y/o dextrometorfano o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión, enfermedad coronaria o arterial grave
- Glaucoma - Hipertiroidismo
- Pacientes que estén tomando o hayan tomado IMAO en las dos semanas precedentes. El uso concomitante de pseudoefedrina y este tipo de productos puede producir, ocasionalmente, un aumento de la tensión arterial (ver sección 4.5)
- Primer trimestre de embarazo (ver sección 4.6).
- Tos crónica o persistente debida a enfermedades como enfisema o asma, o tos acompañada de secreciones excesivas - Insuficiencia respiratoria.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### DEBIDAS A PARACETAMOL

- Se recomienda precaución en pacientes evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.
- Se recomienda precaución 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 han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9).
- Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros medicamentos 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. Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.

#### DEBIDAS A PSEUDOEFEDRINA:

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

Se deberá evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

- Enfermedades cardiovasculares, como arritmias e isquemia cardíaca
- Diabetes mellitus (puede aumentar la concentración de glucosa en sangre).
- Predisposición al glaucoma.
- Hipertrofia prostática (puede precipitar la retención de orina).
- Insuficiencia renal.
- Feocromocitoma.

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.

Neuropatía óptica isquémica

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.

#### **DEBIDAS A DEXTROMETORFANO:**

- En pacientes con enfermedades hepáticas puede alterarse el metabolismo del dextrometorfano, esto 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.
- No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia de las vías respiratorias.
- La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que deberá evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica.
- Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver sección 4.9)
- 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 metabolizados lentos de la CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de la CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizados lentos de CYP2D6o usan inhibidores de la CYP2D6 (ver también la sección 4.5).

#### Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado efectos serotoninérgicos, incluida la aparición de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, para dextrometorfano con la administración concomitante de agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]) y los inhibidores de CYP2D6.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con Larobeta 500/30/15 mg polvo para solución oral.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amaranto. Puede provocar asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento 2,5 g de sacarosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitas.

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

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Interacciones debidas a:

##### **Paracetamol:**

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

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **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. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- **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:** aumenta 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.

#### Pseudoefedrina:

- **Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos):** pueden inhibir la excreción renal de la pseudoefedrina con posible prolongación de su acción y toxicidad (1), (3)
- **Alcaloides de la rauwolfia:** posible inhibición de la acción de la pseudoefedrina y reducción del efecto antihipertensivo de los alcaloides (2)
- **Anestésicos por inhalación:** posible aumento del riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca (3)
- **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 cardíaco, por lo que se requiere monitorización cardíaca y de la tensión arterial (3)
- **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 (3)
- **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**) ya que debido al aumento de la liberación de catecolaminas pueden prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de la pseudoefedrina, pudiendo producir hipertensión grave, hiperpirexia y dolor de cabeza (1), (2), (3)
- **Levodopa:** posible incremento de la posibilidad de arritmias cardíacas
- **Nitratos:** posible reducción de los efectos antianginosos de los nitratos (3)
- **Otros simpaticomiméticos:** posible producción de efectos aditivos, como aumento de la estimulación del SNC, efectos cardiovasculares e incremento de toxicidad de la pseudoefedrina. (2)
- **Cocaína:** además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

### **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 o sibutramina y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como procarbazona, selegilina, **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.
- **Inhibidores 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, flecainidina, propafenona, sertralina, bupropion, metadona, cinaclacet, haloperidol, perfananzina 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 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.
- No administrar conjuntamente con **zumo de pomelo o de naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

### **Interferencias con pruebas de diagnóstico:**

Debidas a:

#### **Paracetamol**

El *paracetamol* puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

#### **Pseudoefedrina:**

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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Paracetamol: una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente

necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

No utilizar en el primer trimestre de embarazo. La pseudoefedrina está contraindicada en el primer trimestre del embarazo. El paracetamol y la pseudoefedrina atraviesan la barrera placentaria. El uso de descongestionantes nasales durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con leves incrementos del riesgo de aparición de tres tipos de malformaciones: gastrosquisis y atresia del intestino delgado, disrupción vascular y microsomía hemifacial. El riesgo es mayor en mujeres fumadoras.

#### Lactancia

No se recomienda la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia. La pseudoefedrina se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades (0,5% a las 24 horas). Las aminas simpaticomiméticas suponen un riesgo mayor de efectos secundarios para el lactante, especialmente en los recién nacidos y prematuros.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Larobeta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Durante el tratamiento puede aparecer, en raras ocasiones, somnolencia y mareos, leves, que habrán de tenerse en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### *Debidas a Paracetamol*

<b>Frecuencia</b>		
raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Trastornos vasculares:	Hipotensión
	Trastornos hepatobiliares:	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Malestar
Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones

		especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

### ***Pseudoefedrina:***

Durante el periodo de utilización de la pseudoefedrina se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Se han notificado con mayor frecuencia (3):

- Trastornos del sistema nervioso: síntomas de excitación del sistema nervioso central incluidos nerviosismo (1), inquietud (1), trastornos del sueño, ansiedad (1), temblor muscular (1)
- Trastornos gastrointestinales: distorsión del gusto (1).

Con menor frecuencia son:

- Trastornos del sistema nervioso: hiperactividad, hiperexcitabilidad (1), mareo, dolor de cabeza, ataxia (1), temblor (3)
- Trastornos oculares: dilatación de las pupilas (1)
- Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones
- Trastornos vasculares: hipertensión, principalmente en pacientes hipertensos (1) y (3)
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos; se han presentado casos de colitis isquémica con sangre en heces, tras pocos días de comenzar un tratamiento con pseudoefedrina
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupciones eritematosas endurecidas pruriginosas (1), dermatitis
- Trastornos renales y urinarios: dificultad o dolor en la micción
- Trastornos generales: aumento de la sudoración, palidez inusual, debilidad.

En raras ocasiones son (3):

- Trastornos psiquiátricos: alucinaciones (más frecuentes con grandes dosis), pesadillas, chillidos y confusión en niños (1).
- Trastornos del sistema nervioso: más frecuentes con grandes dosis, convulsiones
- Trastornos cardíacos: arritmias y bradicardia (más frecuentes con grandes dosis), infarto de miocardio (1) (con frecuencia muy rara)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea o dificultad respiratoria

Con frecuencia no conocida:

- Trastornos oculares: neuropatía óptica isquémica.

### ***Dextrometorfano***

Durante el periodo de utilización del dextrometorfano se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

- Trastornos del sistema nervioso:  
Se ha notificado que en algunos casos se ha producido somnolencia, mareo y vértigo y más raramente confusión mental y dolor de cabeza.
- Trastornos gastrointestinales:  
Se ha notificado que en algunos casos se ha producido estreñimiento náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se debe notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

### **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: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### ***Paracetamol***

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. 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 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.

Puede aparecer hepatotoxicidad. 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. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

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

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

**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 IV** 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.

Es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína, por vía oral, 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 intubación duodenal.

### *Pseudoefedrina*

La sobredosis de pseudoefedrina produce síntomas relacionados con la estimulación del sistema nervioso central y cardiovascular. Como otros agentes simpaticomiméticos, los síntomas de sobredosificación incluyen: respiración rápida, excitación, nerviosismo, irritabilidad, inquietud, temblores, convulsiones, palpitaciones, hipertensión, arritmias y dificultad en la micción. En casos graves puede aparecer hipopotasemia, psicosis, convulsiones, coma y crisis hipertensivas. 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, se administrará diazepam por vía IV.

### **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.

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

### Tratamiento:

- El tratamiento es sintomático incluyendo la inducción del vómito y el lavado gástrico.
- 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.
- En caso de depresión respiratoria, administrar **naloxona** y asistencia respiratoria.

Excepcionalmente, se han notificado casos de abuso con este medicamento, particularmente por parte de adolescentes, con graves efectos adversos, como ansiedad, pánico, pérdida de memoria, taquicardia, letargo, hipertensión o hipotensión, midriasis, agitación, vértigo, molestias gastrointestinales, alucinaciones, habla farfullante, nistagmo, fiebre, taquipnea, daño cerebral, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, pérdida de conciencia, arritmias y muerte.

## 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 analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX- 3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos.. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

#### **Pseudoefedrina**

La pseudoefedrina tiene 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 esteroisómero 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.

## **Dextrometorfano**

El dextrometorfano es el isómero dextro del levorfanol, un análogo de codeína. Actúa a nivel central, produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicinas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Se desconoce cómo ejerce dicho efecto. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero al contrario que ésta, carece de efectos narcóticos y sobre el sistema respiratorio.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### ***Paracetamol***

Por vía oral, su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. 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%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su 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.

### **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.

- **Distribución:** Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un Vd entre 2,64 y 3,51 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0,5% de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.

- **Metabolismo:** 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.

### **Dextrometorfano**

- **Absorción:** Se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la Cmax alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.- **Metabolismo:** El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYD2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano de 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 dextroorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroxi morfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

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

- Excreción: El dextromorfano se excreta en orina, de forma inalterada o como metabolitos desmetilados. Su semivida de eliminación 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 dextromorfano, 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..

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### ***Paracetamol***

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos.

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (e.j. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas. Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas. Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

#### ***Pseudoefedrina***

La literatura existente sobre los datos preclínicos de seguridad de pseudoefedrina no revela ningún dato relevante a las dosis y usos recomendados del producto. Todas las observaciones se han realizado sobre actividad farmacológica exagerada del producto utilizando dosis que exceden a las terapéuticas. Con las excepciones señaladas en las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6, no son de esperar reacciones adversas significativas relacionadas directamente con su uso

-Toxicidad a dosis única: los resultados de toxicidad aguda en varias especies animales de laboratorio, han demostrado que la pseudoefedrina no es muy tóxica cuando se administra por vía oral; mientras que presenta mayor toxicidad cuando se administra por vía parenteral. La dosis letal más baja de

pseudoefedrina descrita en animales, es aproximadamente 104 veces superior a las exposiciones que se producían por su uso a las dosis recomendadas.

-Toxicidad para la función reproductora/embriofetal y perinatal: se ha demostrado en animales, que la pseudoefedrina reduce el peso medio, la longitud y el índice de osificación del esqueleto del feto.

-Mutagenicidad y carcinogenicidad: no se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el uso de pseudoefedrina y el desarrollo de cáncer.

### ***Dextrometorfano***

No se han registrado problemas relevantes de mutagenia, teratogenia ni de fertilidad en animales tratados con dextrometorfano.

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ácido cítrico anhidro; sacarosa mg; sacarina sódica 30,0 mg; sorbitol (E-420) citrato de sodio; aroma de fresa (*compuesto por aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, maltodextrina, propilenglicol (E1520), y alfatocoferol (E307)*); amaranto (E-123).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

10 y 20 sobres.

### **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 las normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BAYER HISPANIA, S.L.  
Av. Baix Llobregat, 3-5  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

75.767

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

Fecha primera autorización: 15/04/2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2020