

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Resfriol cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Paracetamol, 325 mg

Cafeína, 30 mg

Bromfeniramina maleato, 3 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras azules que contienen un polvo blanco o blanco amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursan con fiebre, dolor leve o moderado, como dolor de cabeza, lagrimeo y estornudos.

Resfriol está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 1 ó 2 cápsulas, según necesidad cada 8 horas (3 veces al día). No tomar más de 6 cápsulas (equivalente a 1,95 gramos de paracetamol) cada 24 horas. No se excederá de 3 gramos de paracetamol cada 24 horas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: Ver sección 4.3 y 4.4 Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo, respectivamente. Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Población pediátrica

Está contraindicado en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas se tomarán con la ayuda de un poco de líquido, preferentemente agua.

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

Si la fiebre persiste más de 3 días, el dolor más de 3 días en adolescentes y 5 días en adultos, o bien el dolor o la fiebre aumentan o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

La toma de este medicamento con alimentos y bebidas no afecta a la eficacia del mismo.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a paracetamol, cafeína, bromfeniramina maleato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de 12 años.
- Administración concomitante o en los 14 días previos de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (Ver sección 4.5).
- Pacientes asmáticos que previamente hayan experimentado efectos adversos broncopulmonares graves inducidos por antihistamínicos.
- Lesiones focales del SNC

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis diaria recomendada.

Relacionadas con el paracetamol:

Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, 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).

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

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). Aunque dichas reacciones solo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, en algunos casos se pueden producir reacciones graves, especialmente cuando se administran dosis altas de paracetamol. Su uso puede aumentar el riesgo de desarrollar asma en niños y adultos.

Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de 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.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9).

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

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 4g.

Relacionadas con la bromfeniramina maleato:

Se debe evaluar la administración de bromfeniramina a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción del cuello vesical, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal, hipertrofia prostática sintomática o retención urinaria (los efectos anticolinérgicos de la bromfeniramina pueden precipitarla o agravarla), y en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Los pacientes con alergia a otros antihistamínicos pueden presentar sensibilidad cruzada.

Este medicamento no se debe administrar a pacientes con problemas respiratorios, excepto bajo control médico.

Hay que advertir a los pacientes en tratamiento con bromfeniramina que no deben tomar bebidas alcohólicas, puesto que se pueden potenciar los efectos sobre el SNC; y a los que previamente estén en tratamiento con depresores del SNC, que no deben automedicarse con este medicamento sin consultar al médico.

Las personas mayores son más susceptibles a las reacciones adversas de bromfeniramina, como mareos, sedación e hipotensión.

Los niños tratados con bromfeniramina pueden experimentar excitación paradójica, caracterizada por agitación, insomnio, temblores, euforia, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.

Relacionadas con la cafeína:

En los pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea o pacientes con síndromes ansiosos, se debe reducir la dosis de cafeína a 100 mg/día, por lo que el límite diario es de 3 cápsulas y bajo control médico.

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

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

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

Los pacientes sensibles a otras bases xánticas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.

En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa. En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud debe administrarse con precaución.

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

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

Limitar el uso de productos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Resfriol contiene sodio

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

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 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:

- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- **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.
- **Carbón activado:** disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis.
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su 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.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina:** aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos).
- **Flucloxacilina:** Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacciones debidas a Bromfeniramina 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 bromfeniramina, pudiendo provocar síntomas de sobredosis.

- **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.
- **Medicamentos anticolinérgicos (belladona)**: se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos.

Interacciones debidas a Cafeína:

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

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

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

- La ingesta simultánea de este medicamento con **bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína, o medicamentos que producen estimulación del SNC**, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- El **disulfiram** puede inhibir el metabolismo de la cafeína, por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.
- La **eritromicina** puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.
- El tratamiento concomitante con el antiepiléptico **fenitoína** aumenta la eliminación de cafeína.
- La cafeína disminuye la absorción de **hierro**, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- El uso simultáneo con **litio** aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- La **mexiletina** puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.
- La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, **simpaticomiméticos, tiroxina**, etc.
- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el **tabaco**.
- La cafeína reduce la excreción de **teofilina** e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

Relacionadas con el paracetamol:

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

Relacionadas con la bromfeniramina maleato:

Pruebas cutáneas que utilizan alérgenos: la bromfeniramina puede interferir con ellas y se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

Relacionadas con la cafeína:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

Bromfeniramina maleato:

No hay experiencia adecuada del uso de bromfeniramina maleato en embarazadas. Debido al riesgo de que se produzcan reacciones adversas graves (p.e. convulsiones) en neonatos, no se puede administrar durante el tercer trimestre del embarazo y durante los dos primeros, sólo se podría, cuando el potencial beneficio riesgo justifique el posible riesgo para el feto.

Cafeína:

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

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

Lactancia

Paracetamol: No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µ moles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

Bromfeniramina maleato: no se conoce si la bromfeniramina pasa a la leche materna. Debido al riesgo potencial de que se produzcan reacciones adversas graves en el niño debido a la bromfeniramina, se debe elegir entre el tratamiento con este medicamento o continuar con la lactancia materna. Además se ha observado un llanto excesivo y alteraciones del sueño en un niño lactante cuya madre estaba tratada con bromfeniramina y pseudoefedrina; el comportamiento del niño se normalizó al cabo de 12 horas después de que la madre dejara el tratamiento.

Cafeína

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se tendrá en cuenta que la administración de este medicamento puede influir negativamente en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria debido a su contenido en bromfeniramina, que puede producir somnolencia, especialmente si se administra simultáneamente con bebidas alcohólicas. Por lo que antes de conducir se debe comprobar que el medicamento no produce dicho efecto en el paciente.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de las que más se ha informado durante el periodo de utilización de paracetamol, cafeína y bromfeniramina son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica, estimulación del SNC, trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso.

Relacionadas con el paracetamol:

a. Informe del perfil de seguridad

Las R.A. que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia		
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 de la piel y del tejido subcutáneo	reacciones cutáneas graves
	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.
Frecuencia no conocida	Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos

Relacionadas con la bromfeniramina maleato:

Frecuencia		
Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Trastornos del sistema nervioso	Efectos extrapiramidales, convulsiones, temblor
	Trastornos vasculares	Hipotensión, arritmias, palpitaciones
Muy raras ($< 1/10.000$)	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, estimulación paradójica, cefalea, alteración psicomotora
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Aumento secreciones respiratorias

	Trastornos gastrointestinales	Boca seca, molestias gastrointestinales
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria

Relacionadas con la cafeína:

Frecuencia: Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han informado de las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Con mucha frecuencia	Trastornos del sistema nervioso	Insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado
Frecuentemente	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso en que el paciente experimente algún episodio de mareos o palpitaciones.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben 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 que se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral.

Vía intravenosa:

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:

ADULTOS

1. 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

2. 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

NIÑOS

Para 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 eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación; disminuye progresivamente a partir de la 8ª 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.

Vía oral:

Es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

ADULTOS

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 se debe diluir 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 1 hora después de la administración, se debe repetir.

Si fuera necesario, el antídoto (diluido con agua) se puede administrar mediante la intubación duodenal.

Cafeína:

Los síntomas que aparecen en caso de sobredosis de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación, latidos cardiacos irregulares) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

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

Bromfeniramina maleato:

En caso de sobredosificación debe iniciarse inmediatamente el tratamiento de urgencia.

Los efectos de una sobredosificación con antihistamínicos pueden variar desde depresión del sistema nervioso central (efecto sedante, apnea, disminución de la lucidez mental, colapso cardiovascular) a estimulación (insomnio, alucinaciones, temblores o convulsiones).

En dosis mayores los simpaticomiméticos pueden causar vértigo, dolor de cabeza, náuseas, vómito, sudoración, sed, taquicardia, dolor precordial, palpitaciones, dificultad en la micción, debilidad y tensión muscular, ansiedad, inquietud e insomnio.

Tratamiento: el medicamento que permanece en el estómago puede ser adsorbido por carbón activado administrado con agua. También puede hacerse un lavado gástrico. Las soluciones de lavado a elegir son salina isotónica y salina al 0,5.

Los purgantes salinos atraen agua al intestino por osmosis y por ello, pueden ser valiosos por sus acciones en la dilución rápida del contenido del intestino. La diálisis es de poco valor en la intoxicación por antihistamínicos. Después del tratamiento de emergencia, el paciente deberá continuar bajo control médico.

El tratamiento de los signos y síntomas de sobredosificación debe ser coadyuvante y sintomático. No deben emplearse estimulantes (agentes analépticos).

La hipotensión puede tratarse con vasopresores. Para controlar las convulsiones pueden administrarse barbitúricos de corta duración, diazepam o paraldehído. La fiebre alta, especialmente en niños, puede requerir tratamiento con baños de agua tibia o mantas hipotérmicas. En caso de apnea se debe aplicar respiración asistida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado, código ATC: R05X.

Paracetamol:

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

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 es capaz 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.

Cafeína:

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

Además la cafeína ejerce sobre el corazón un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, es decir, estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco.

Bromfeniramina maleato:

La bromfeniramina es un antagonista de los receptores H1 de la histamina, altamente eficaz. De los diferentes estudios en este campo se conoce que el efecto antihistamínico reduce la permeabilidad capilar y de las membranas celulares produciendo una disminución de la secreción y congestión de las membranas mucosas inflamadas del tracto respiratorio superior.

Esta disminución de la permeabilidad, que parece ser independiente de la histamina y del proceso alérgico, aparece independientemente de cual sea la causa del incremento de la permeabilidad.

La utilización de bromfeniramina en animales de experimentación ha puesto de manifiesto efectos antitusígenos y estimulantes de la circulación. Al mismo tiempo posee un leve efecto sedante.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol:

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Se absorbe amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 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 principalmente en 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. La 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.

Cafeína:

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

La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 25-36%.

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

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

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

Bromfeniramina maleato:

La bromfeniramina se absorbe bien tras la administración oral o parenteral. Como la mayoría de antihistamínicos se metaboliza en el hígado a través del sistema citocromo P-450. Su vida media es de unas 24 horas. El tiempo hasta el pico sérico máximo tras la administración oral es de 5 horas. Se elimina por vía renal. La duración de su acción terapéutica es variable según los diferentes pacientes y va de 3 a 12 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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.

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

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.

En estudios con ratones tratados con cafeína en grandes dosis se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del esperma, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

La administración de **cafeína** en animales en grandes cantidades y dosis única, en pequeñas dosis pero repetidas o por inyección intramuscular, origina retrasos en el crecimiento de los fetos, anomalías fetales en el sistema musculoesquelético (dedos, falanges y esqueleto), cambios patológicos en el tracto gastrointestinal y formación de úlceras.

Las dosis letales de cafeína administrada en animales de experimentación originan convulsiones, como consecuencia de sus efectos estimulantes centrales. La muerte es el resultado del fallo respiratorio.

Con relación a la **bromfeniramina**, los estudios de reproducción en rata y ratón, con dosis de hasta 16 veces la dosis máxima para humanos no muestran evidencia de daño en la fertilidad ni en el feto. No se conoce si puede afectar a la fertilidad en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Laurilsulfato de sodio

La cápsula de gelatina está compuesta de:

Gelatina Indigotina (E132)
Dióxido de Titanio (E171)
Agua

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 Aluminio/PVC/PVDC.
Envase de 20 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79.577

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

Febrero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023