

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IlviGrip Noche Jarabe

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Composición por 1 ml:

Principios activos

- Paracetamol 20 mg
- Dextrometorfano hidrobromuro..... 0,5 mg
- Doxilamina succinato 0,25 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

- Sacarosa..... 275 mg
- Sodio.....2.5 mg
- Propilenglicol.....100 mg
- Benzoato de sodio 1 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

Líquido límpido verde, ligeramente viscoso, con un aroma y sabor a anís

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en procesos catarrales y gripales que cursen con dolor, fiebre, congestión nasal y tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa), para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: 30 ml medidos con el vaso dosificador adjunto, una vez al día, antes de acostarse.

Este medicamento no está indicado para usarse a largo plazo. Si tras 3 días de tratamiento, no se produjese mejoría, o los síntomas persisten, se deberá evaluar la situación clínica del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a la dosis de paracetamol de este medicamento 600 mg, no está indicado para pacientes con insuficiencia renal según se puede ver en el recuadro adjunto:

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis:

| <u>Filtración glomerular</u> | <u>Dosis</u> |
|------------------------------|--------------|
|------------------------------|--------------|

| | |
|--------------|----------------|
| 10-50 ml/min | 500 mg cada 6h |
| <10ml/min | 500mg cada 8h |

Población pediátrica

IlviGrip Noche Jarabe está contraindicado en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.3).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
 - Hipersensibilidad a otros antihistamínicos, distintos de doxilamina succinato.
 - Niños menores de 12 años.
 - Insuficiencia renal o hepática grave.
 - Tos asmática (pacientes asmáticos).
 - Tos productiva.
 - Insuficiencia respiratoria.
 - No tome este medicamento si ya ha tomado 4 dosis de cualquier otro medicamento que contenga paracetamol durante el día.
 - No tome otros medicamentos que contengan paracetamol dentro de las 6 horas antes y después de haber tomado IlviNoche.
 - Tratamiento, concomitante o en las 2 semanas precedentes, con:
 - Antidepresivos IMAO
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
 - Bupropión
 - Linezolid
 - Procarbazina
 - Selegilina
- (Ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Alteración de la función hepática o renal (por ejemplo, como consecuencia del abuso crónico de alcohol, hepatitis). Se recomienda tomar precauciones en la administración de paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con insuficiencia hepática no cirrótica debida al alcohol. Los riesgos de sobredosis son mayores en personas con enfermedad hepática alcohólica y abuso crónico de alcohol.
- No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.
- La tos crónica puede ser un síntoma temprano de asma por lo que IlviGrip Noche Jarabe no está indicado en caso de tos crónica, especialmente en niños.
- No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco o enfisema, 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 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 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.
- 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. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5.)
- Se han notificado casos de abuso con el dextrometorfano, particularmente por parte de adolescentes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver sección 4.9)
- 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).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 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 repartidos en varias tomas.
- Se recomienda controlar los pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas cuando se les administra 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.

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 malnutrición 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 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 HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

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 IlviGrip Noche Jarabe.

Población pediátrica: Pueden producirse reacciones adversas graves en niños en caso de sobredosis, incluyendo trastornos neurológicos. Se debe advertir a los cuidadores que no excedan la dosis recomendada.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con IlviGrip Noche. Usar con precaución en pacientes con:

- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir 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 de paracetamol.
- Epilepsia ya que en ocasiones los antihistamínicos producen cuadros de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones.
- Prolongación del intervalo QT ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo.
- Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.
- Enfermedad cardíaca e hipertensión.
- Bronquitis crónica y enfisema pulmonar.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Retención urinaria.
- Hipertrofia prostática.
- Úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical debido a un posible deterioro del vaciamiento del estómago asociado con los efectos anticolinérgicos de la doxilamina.
- Uso concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.
- Los antihistamínicos pueden enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros) por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.
- Los antihistamínicos H₁ podrían agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos.
- Si se produce somnolencia diurna se recomienda adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse. Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. (*Ver sección 4.5*).

- Se debe tener precaución en los mayores de 65 años debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento como sedación y/o mareos.

Exceder la dosis recomendada puede provocar insuficiencia hepática grave. Los pacientes no deben exceder un total de 4000 mg de paracetamol (incluido el de este producto) en un período de 24 horas. Este producto no debe utilizarse si el paciente ya ha tomado 4 o más dosis de paracetamol durante el día.

Población pediátrica

IviGrip Noche Jarabe está contraindicado en niños menores de 12 años (*ver sección 4.3*).

Advertencias sobre excipientes

- Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
- Este medicamento contiene 8,25 g de sacarosa por la dosis de adultos de 30 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
- Este medicamento contiene 3 g de propilenglicol por la dosis de adultos de 30 ml de jarabe. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Si padece una enfermedad hepática o renal, no tome este medicamento a menos que se lo recomiende su médico. Su médico puede realizar controles adicionales mientras esté tomando este medicamento.
- Este medicamento contiene 30 mg de benzoato sódico por la dosis de adultos de 30 ml de jarabe.

Este medicamento contiene 76 mg de sodio componente principal de la sal de mesa/para cocinar por dosis de 30 ml, lo que equivale al 3,8% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potenciación del efecto, pudiendo producir un incremento de los efectos adversos con el uso concomitante de:

- **Depresores del SNC** incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC. Doxilamina debe evitarse cuando esté tomando estos medicamentos.
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) como **moclobemida** y **tranilcipromina**; **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)** como **fluoxetina** y **paroxetina**; fármacos serotoninérgicos como bupropión (que se ha retirado del mercado por problemas (cardiovasculares) de seguridad) y otros medicamentos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) **como procarbazona, selegilina**, así como el antibacteriano **linezolid**: han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico que incluye: excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda al paciente que evite la asociación y no debe administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.
- Los **antihipertensivos con efecto sobre el SNC** tales como **guanabenz, clonidina o alfametildopa**, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.
- Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej. **barbitúricos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide (supresores de la tos)**,

antipsicóticos, procarbazona).

- **Neurolepticos, benzodiazepinas, antihistamínicos sedantes, agentes antihipertensivos de acción central**
-
- **Fármacos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos, IMAO, fenotiazina neurolepticos, o fármacos antiespasmódicos atropínicos, disopiramida).** Las propiedades podrían aumentar los efectos secundarios (como aumento de la presión intraocular, retención urinaria, empeoramiento de los problemas respiratorios, convulsiones).
- 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.
- El consumo de **alcohol** durante el tratamiento con IlviGrip Noche Jarabe (dextrometorfano y doxilamina y paracetamol) puede potenciar el efecto de sus principios activos y 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).

Disminución del efecto con el uso concomitante de:

- **Medicamentos que prolonguen el intervalo QT:** varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. **antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolepticos**).
- 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.
- El uso concomitante de productos que aceleren el vaciado gástrico (p. ej. **metoclopramida y domperidona**): aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- El uso concomitante de productos que ralentizan el vaciamiento gástrico provoca un retraso en la absorción de paracetamol.
- La interacción farmacodinámica de paracetamol y N-acetilcisteína se utiliza en el tratamiento de la sobredosis (ver sección Sobredosis).
- Colestiramina y carbón activado: disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

Otras formas de interacción posibles:

- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona) y alcohol:** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos **inhibidores del citocromo P-450** (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej. **ciertos diuréticos**).
- Antiarrítmicos (**amiodarona o quinidina**). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- **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.
- **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.
- **Anticoagulantes orales (warfarina y otras cumarinas):** 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 por el uso regular prolongado de paracetamol. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **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.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Epinefrina:** no debe utilizarse para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial. Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave. (*Ver sección 4.9*)

- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interferencias con pruebas analíticas

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

La doxilamina succinato puede interferir con las pruebas cutáneas de alergia que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento con IlviGrip Noche Jarabe al menos tres días antes de comenzar dichas pruebas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a la insuficiente evidencia sobre el uso del producto en el embarazo y la lactancia, se debe evitar el uso de IlviGrip Noche a menos que lo recomiende un médico.

Paracetamol:

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican malformación ni toxicidad feto / neonatal. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico en niños expuestos al paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, sin embargo, se debe usar con la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible y con la frecuencia más baja posible.

Aunque el paracetamol aparece en la leche materna, la concentración no parece suficiente para dar como resultado una dosis farmacológicamente significativa para el lactante.

Dextrometorfano:

El dextrometorfano generalmente se considera seguro para su uso durante el embarazo, aunque se debe tener precaución en los metabolizadores lentos del dextrometorfano. Debido al pequeño peso molecular del dextrometorfano, probablemente pasa a la leche materna.

Doxilamina:

La doxilamina se clasifica como un medicamento que ha sido tomado por un gran número de mujeres embarazadas y en edad de quedarse embarazadas sin que se haya observado un aumento probado en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto.

Uso de doxilamina durante la lactancia: no se puede descartar el riesgo infantil. La evidencia disponible y / o el consenso de expertos no son concluyentes o son inadecuados para determinar el riesgo infantil cuando se usan durante la lactancia

Los estudios de teratogenicidad, así como los datos clínicos obtenidos en humanos procedentes de todo el mundo, durante numerosas décadas, no han aportado hasta ahora ninguna evidencia del aumento de riesgo de malformación; no obstante, los estudios disponibles no son suficientes para obtener una evaluación

concluyente sobre la seguridad de su uso durante el embarazo, por lo que IlviGrip Noche Jarabe no debe ser administrado durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de evidencia suficiente sobre el uso del producto durante la lactancia, por lo que no deber administrado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En raras ocasiones durante el tratamiento de IlviGrip Noche Jarabe pueden aparecer leve somnolencia, mareo visión borrosa y deterioro psicomotor, que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar máquinas peligrosas. Estos efectos pueden verse aumentados si concomitantemente se toman alcohol o medicamentos que puedan incrementar estos efectos. Se debe advertir al paciente que no conduzca si experimenta efectos secundarios.

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Debidas a Paracetamol

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea (hematología), hipoglucemia y dermatitis alérgica. Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

| Frecuencia | | |
|---|--|---|
| Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Trastornos vasculares | Hipotensión |
| | Trastornos hepatobiliares | Niveles aumentados de transaminasas hepáticas |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: | Malestar |
| | Desórdenes gastrointestinales | Dolor abdominal, náuseas, vómitos. |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica. |
| | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipoglucemia |
| | Trastornos hepatobiliares | Hepatotoxicidad (ictericia) |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Reacciones cutáneas graves, erupción cutánea, urticaria. |

| | | |
|---|--|---|
| | Trastornos renales y urinarios | Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo) |
| | Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad anafilaxia y shock anafiláctico. |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | Broncoespasmo |
| Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) | Trastornos del sistema nervioso | Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos |
| | Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto | 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. |

Debidas a Dextrometorfano hidrobromuro

Durante el periodo de utilización de dextrometorfano, se han comunicado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con precisión:

- Trastornos del sistema nervioso:
Se han comunicado en algunos casos, somnolencia, insomnio, mareo y vértigo y ocasionalmente, han ocurrido casos de confusión mental y cefalea. También puede producirse hiperactividad psicomotora.
- Trastornos gastrointestinales:
Se ha comunicado que, en algunos casos, se han producido estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas pocas ocasiones de anafilaxia y shock anafiláctico.
- Trastornos de la piel y del sistema del tejido subcutáneo:
Rara vez se han notificado erupciones cutáneas, eritema, prurito y erupciones fijas medicamentosas con dextrometorfano.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:
Fatiga

Debidas a Doxilamina succinato

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento.

Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos (1% - 9%): boca seca, estreñimiento, visión borrosa, alteración psicomotora, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

b. Lista tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en la experiencia post-comercialización se enumeran en orden decreciente dentro de cada rango de frecuencia:

| Frecuencia | | |
|---|---|--|
| Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$). | Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia. |
| | Trastornos gastrointestinales | Boca seca, estreñimiento. |
| | Trastornos oculares | Visión borrosa |
| | Trastornos auditivos | Vértigo |
| | Trastornos renales y urinarios | Retención urinaria, dificultad en la micción. |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Secreción bronquial aumentada. |
| Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, edema periférico. |
| | Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómitos, diarrea. |
| | Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Erupción |
| | Trastornos del oído y del laberinto. | Acúfenos |
| | Trastornos vasculares | Hipotensión ortostática |
| | Trastornos oculares | Diplopía. |
| Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) | Trastornos psiquiátricos | Agitación (especialmente en niños y ancianos) |
| | Trastornos del sistema nervioso | Temblor, convulsiones. |
| | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis. |
| Otra reacción adversa con frecuencia desconocida comunicada en la experiencia post-comercialización | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Malestar general |
| | Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | Broncoespasmo |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. | Urticaria, prurito, angioedema. |

| | | |
|--|---------------------------------|--|
| | Trastornos del sistema nervioso | Deterioro de las habilidades psicomotoras. Estimulación paradójica del sistema nervioso central, especialmente en niños. |
|--|---------------------------------|--|

Otras reacciones adversas que han sido descritas en estudios clínicos publicados con doxilamina:

| Frecuencia | | |
|---|---|--|
| Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) | Trastornos del sistema nervioso | Mareo, cefalea |
| | Trastornos gastrointestinales | Dolor en la zona superior del abdomen, trastornos gastrointestinales |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga |
| | Trastornos psiquiátricos | Insomnio, nerviosismo |
| Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) | Trastornos gastrointestinales | Dispepsia |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sensación de relajación |
| | Trastornos psiquiátricos: | Pesadilla |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | Disnea. |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Un frasco de 120 ml de IlviGrip Noche Jarabe contiene 2,4 g de paracetamol, 60 mg de dextrometorfano hidrobromuro y 30 mg de doxilamina succinato.

Debería tenerse siempre en cuenta la posibilidad de poli-intoxicación, por ejemplo cuando se toman numerosas medicinas con intención de suicidarse.

El riesgo de sobredosis de paracetamol aumenta en pacientes mayores y niños pequeños, pacientes embarazadas, pacientes con ingestión crónica de etanol o que toman isoniazida, en pacientes con ayuno prolongado y en pacientes que usan fármacos inductores enzimáticos concomitantes.

Síntomas

Debidos a Paracetamol

La sintomatología por sobredosis incluye palidez, 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. Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica.
- 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 (sudor excesivo), dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 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 superiores a 120 µg/ml o superiores a 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, incluso en ausencia de daño hepático grave y el músculo cardíaco (miocardio) puede resultar lesionado. Se han notificado arritmias cardíacas. Otros síntomas pueden incluir depresión del SNC, efectos cardiovasculares y daño renal.

Debidos a Dextrometorfano hidrobromuro

Los signos de sobredosis se manifiestan con confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo o irritabilidad.

La ingesta accidental de dosis muy altas, puede producir en los niños un estado de sopor o letargo, alucinaciones, histeria, edema facial, excitabilidad, náuseas, vómitos o alteraciones en la forma de andar. El tratamiento es sintomático incluyendo la inducción del vómito y el lavado gástrico.

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, hipertermia, midriasis, agitación, vértigo, molestias gastrointestinales, alucinaciones, habla farfullante, nistagmo, fiebre, taquipnea, daño cerebral, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, pérdida de conciencia, arritmias y muerte.

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.

Doxilamina succinato

- Las primeras manifestaciones de intoxicación aguda incluyen: somnolencia y signos de la serie anticolinérgica: visión borrosa, glaucoma, agitación, midriasis, parálisis de la acomodación, sequedad de boca, enrojecimiento de la cara y el cuello, estasis intestinal, retención de orina, taquicardia sinusal e hipertermia. debido a la disminución de la producción de sudorcoma, a veces excitación y confusión delirante.
- Las dosis tóxicas pueden provocar un paro cardiorrespiratorio. Cianosis, depresión respiratoria, paro respiratorio, aspiración. El delirio, las alucinaciones y los movimientos atetósicos se observan con mayor frecuencia en los niños; a veces preceden a la aparición de convulsiones, que son complicaciones raras de una intoxicación masiva. Incluso en ausencia de convulsiones, la intoxicación aguda por doxilamina a veces es responsable de rabdomiólisis, que puede complicarse con insuficiencia renal aguda. Esta miopatía no es excepcional y su cribado sistemático mediante la medición de la actividad de la fosfoquinasa creatina (CPK) está justificado en pacientes con sobredosis.
- Cardiovascular: hipotensión, taquicardia o bradicardia, taquiarritmia ventricular, fallo cardiovascular,
- .

Tratamiento de los síntomas

Paracetamol

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión. Se puede considerar la administración de carbón activado si se ha tomado una dosis tóxica de paracetamol y han transcurrido menos de 2 horas desde la ingestión. Además, los pacientes que han ingerido alrededor de 7.5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores pueden ser considerados para lavado gástrico.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por *paracetamol*: la *N-acetilcisteína* que se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral.

Cuando existan dudas sobre el momento de la ingestión de paracetamol, se debe administrar *N-acetilcisteína* sin demora. Deben estar disponibles medidas generales de apoyo. El tratamiento de otros síntomas es mediante manejo sintomático

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:

- **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.

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.

Dextrometorfano hidrobromuro

Tratamiento

- Se puede administrar carbón activo a sujetos asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la última hora.
- Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están sedados o en coma, se puede considerar la naloxona en dosis regulares para el tratamiento de la sobredosis de opioides. Se pueden usar benzodiazepinas para las convulsiones, y se pueden usar benzodiazepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia debida al síndrome serotoninérgico.

En caso de depresión respiratoria: el tratamiento implica lavado gástrico y medidas generales de apoyo. El carbón activado se puede administrar a pacientes asintomáticos que hayan ingerido sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior. Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están

sedados **naloxona** en las dosis habituales para el tratamiento de la sobredosis de opioides se puede considerar y asistencia respiratoria.

Si se producen convulsiones, administrar benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, en función de la edad. Se pueden utilizar medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

Doxilamina succinato

- El tratamiento es una terapia sintomática y de apoyo. Si el paciente está consciente, no ha perdido el reflejo nauseoso y no tiene convulsiones, se puede inducir la emesis. Si no se puede inducir la emesis, está indicado el lavado gástrico y/o la administración de carbón activado.
- Los analépticos están contraindicados, ya que como consecuencia de la posible reducción del umbral de convulsiones por doxilamina succinato, hay una tendencia a convulsiones cerebrales.
- No tratar la hipotensión con agentes cardiovasculares tipo-epinefrina, debido al riesgo de potenciación paradójica, sí con fármacos tipo-norepinefrina (por ejemplo, norepinefrina por perfusión) o con amidas angiotensinas. Se deben evitar la utilización de beta-antagonistas, porque incrementan la vasodilatación.
- Los síntomas anticolinérgicos deben ser tratados con fisostigmina salicilato (1 a 2 mg i.v.) (repetir el tratamiento en caso necesario); sin embargo, no está aconsejado el uso rutinario debido a efectos graves indeseados. En el caso de ataques epilépticos repetidos, está indicado el uso de anticonvulsivantes, siempre que la ventilación artificial sea posible, debido al riesgo de depresión respiratoria existente.
- La diuresis forzada presenta una eficacia limitada ya que los antihistamínicos se encuentran sólo en bajas cantidades en la orina. No obstante, si no puede ser excluida la intoxicación múltiple, hemodiálisis y diálisis peritoneal pueden ser útiles.
- Deben estar disponibles medidas generales de apoyo.

Las otras opciones terapéuticas para el tratamiento de intoxicación con paracetamol, dextrometorfano hidrobromuro y doxilamina succinato dependen de la gravedad de la intoxicación, de la etapa y de los síntomas clínicos de la misma, de acuerdo con los procedimientos habituales de la medicina de cuidados intensivos.

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 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 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.

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.

Doxilamina succinato

Doxilamina es un antihistamínico derivado de la etanolamina, con actividad antagonista competitiva, reversible e inespecífica de los receptores de la histamina H₁. Por lo tanto, reduce la estimulación de los receptores H₁, lo que conduce, entre otras cosas, a la vasodilatación, al aumento de la permeabilidad de la pared capilar y sensibilización de los receptores del dolor.

Además del bloqueo, los efectos demostrados como mediador del receptor H₁, doxilamina tiene efectos anticolinérgicos (incluyendo inhibición de la secreción por la mucosa nasal) y sedantes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

IlviGrip Noche Jarabe

Dado que IlviGrip Noche Jarabe debe ser utilizado sólo una vez al día (por la noche antes de acostarse), no se esperan efectos acumulativos de los principios activos a lo largo del periodo de tratamiento previsto de unos pocos días.

La comparación de la biodisponibilidad individual de los principios activos con el producto en su conjunto, no mostró diferencias farmacocinéticas relevantes o interacciones entre sus componentes.

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, de edad avanzada 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 glutathione.

Dextrometorfano hidrobromuro

Absorción

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

Metabolismo

El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYD2D6) 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 mofinanos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfinano), el 3-hidroximorfinano y el 3-metoximorfinano, 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.

Eliminación

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

Farmacocinética en situaciones especiales:

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

Doxilamina succinato

Tras la administración oral se absorbe casi completamente. El inicio de la acción se produce tras 30 minutos; Se ha registrado alcanzándose una C_{max} de 99 ng/ml a las 2,4 horas tras la administración de 25 mg por vía oral; la duración de la acción se establece entre 3 a 6 horas.

El metabolismo es principalmente hepático; se han detectado N-desmetildoxilamina, N,N-bidesmetildoxilamina y sus N-acetil conjugados. La semivida de eliminación es de 10,1 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

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 hemolisis 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.

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

Dextrometorfano hidrobromuro

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.

Doxilamina succinato

Los estudios de toxicidad para doxilamina succinato en ensayos llevados a cabo en animales no corresponden con los requerimientos actuales. Dosis letales causaron estados espasmódicos premortales y rigidez muscular. Dosis subcrónicas muy elevadas administradas a ratones, ratas y perros, indujeron alteraciones en la ingesta de comida, el incremento de peso; en perros, también causaron midriasis y temblor muscular, pero en general no indujeron alteraciones histopatológicas en los órganos.

La administración crónica de dosis elevadas causaron daño hepático (hígado graso, hipertrofia hepatocelular, adenoma), alteraciones del tiroides (hiperplasia y adenoma) y cambios en las glándulas parótidas en ratones.

Estudios llevados a cabo *in-vitro* e *in-vivo* no evidenciaron el potencial mutagénico de doxilamina. En un estudio de carcinogénesis realizado en ratas, hubo desarrollo aislado de tumores hepáticos en el marco de

los cambios degenerativos hepáticos. A dosis terapéuticas, es improbable que estos resultados sean transferibles a los humanos.

En estudios de embriotoxicidad en conejos, doxilamina succinato no mostró ningún efecto teratogénico hasta el del rango tóxico maternal. Aparte de una ligera dosis relacionada con la reducción de peso en amínales jóvenes, los estudios de fertilidad no identificaron ninguna alteración de la fertilidad en la generación F0.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Propilenglicol (E-1520)
- Citrato de sodio
- Acido cítrico monohidrato
- Macrogol 300
- Sacarosa
- Glicerol (E-422)
- Sorbato de potasio (E-202)
- Benzoato de sodio (E-211)
- Aroma de Anís
- Amarillo de quinoleina (E-104)
- Azul brillante FCF (E-133)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez el frasco abierto, el medicamento puede ser utilizado durante 12 meses..

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener en el estuche perfectamente cerrado para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, del medicamento ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio claro (tipo III), con tapón con cierre de seguridad, a prueba de niños, de resina de polietileno conteniendo 90 ml, 120 ml o 180 ml de jarabe, acompañado de un vaso dosificador de polipropileno graduado a 30 ml.

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

LABORATORIOS VICKS S.L.
Avda. de Bruselas, 24
28108 - Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025