

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Normogrip cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición por cápsula:

Paracetamol.....	500 mg
Fenilefrina hidrocloreto (equivalente a 8,20 mg de fenilefrina).....	10 mg
Clorfenamina maleato (equivalente a 2,8 mg de clorfenamina).....	4 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras con cuerpo de color amarillo y tapa de color azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio de los síntomas en los procesos catarrales o gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: Administrar 1 cápsula cada 6-8 horas (3-4 cápsulas al día). No se excederá de 3g de paracetamol (6 cápsulas) cada 24 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol (4 cápsulas al día) y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4 de advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia renal: Este medicamento no está indicado para esta población debido a la dosis de paracetamol.

Pacientes de edad avanzada: ver sección 4.4.

Niños menores de 12 años: No se debe administrar este medicamento ya que no se ajusta la dosis de paracetamol para esta población.

Forma de administración:

Este medicamento se administra por vía oral.

Se tomará una cápsula con un poco de líquido, preferiblemente con un vaso de agua.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas, a medida que estos desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

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

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

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

No se deben tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipertensión arterial.
Hipertiroidismo.
Diabetes mellitus.
Insuficiencia renal y hepática grave.
Enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho).
Taquicardia.
Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).
Pacientes en tratamiento con otros medicamentos simpaticomiméticos.
Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.
Glaucoma.
Menores de 12 años debido a la dosis de paracetamol.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a su contenido en paracetamol se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, evitando tratamientos prolongados, en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción 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 renales adversos).

Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásmicas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.

Se requiere evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones: enfermedades renales o pulmonares, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical, predisposición a retención urinaria, asma bronquial, enfermedades cardiovasculares como bradicardia, hipotensión ortostática idiopática, arterioesclerosis cerebral, pancreatitis, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal, anemia, enfermedades del tiroides, pacientes sensibles a efectos sedativos y pacientes epilépticos, ya que se pueden afectar o producirse interacciones con fármacos que las traten.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9). Es por eso que se debe evitar el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. No se excederá la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol 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 de paracetamol inferiores a 4 gramos.

El paracetamol debe administrarse con precaución en situaciones de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica).

Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfenamina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico.

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 puede producir sensibilidad cruzada; los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos.

Debido al riesgo de depresión del SNC se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas o ingestión de depresores del SNC (barbitúricos o tranquilizantes) conjuntamente con el medicamento.

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 (4 cápsulas) al día de paracetamol.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásmicas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.

No exceder la dosis recomendada.

Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámico en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con desnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Población pediátrica: Debido a su dosis en paracetamol está contraindicado en menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada: Por el contenido en fenilefrina y clorfenamina debe administrarse con precaución en estos pacientes. Estos pacientes pueden ser más susceptibles a padecer efectos adversos anticolinérgicos y estimulantes del SNC incluso a la dosis usual para adultos. Si estos efectos son continuos o graves, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. .

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:

- Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Diuréticos del asa: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- Isoniazida: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

- Metoclopramida y domperidona: 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.
- 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 debido a acidosis pirolutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacciones debidas a la fenilefrina:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO): se debe evitar su administración simultánea o se debe separar la administración de fenilefrina un mínimo de 15 días después de interrumpir un tratamiento de este tipo (tiempo que se estima necesario para que las enzimas MAO se recuperen del efecto inhibitorio que inducen los MAO que hace que se reduzca el metabolismo de la fenilefrina), tanto antidepresivos como fenelzina, isocarboxácida, nialamida, tranilcipromina o moclobemida o para tratamiento de la enfermedad de Parkinson como selegilina, u otros como furazolidona; se pueden potenciar los efectos cardíacos y vasopresores, y el riesgo de crisis hipertensivas.
- Bloqueantes alfa-adrenérgicos: como la fenilefrina, no se recomienda su uso simultáneo con medicamentos con efectos similares como dihidroergotamina, metilergometrina, ergotaminas (medicamentos para la migraña), oxitocina (inductor al parto), porque se puede producir un aumento de los efectos vasoconstrictores. Además, los medicamentos alfa-bloqueantes antihipertensivos o para hiperplasia benigna de próstata, antagonizan los efectos de los alfa-receptores pero dejan los efectos mediados por los beta sin oposición, pudiendo causar un riesgo incrementado de hipotensión y taquicardia.
- Bloqueantes beta-adrenérgicos: sus efectos terapéuticos pueden inhibirse, pudiéndose causar elevación de la tensión arterial. Asimismo, el bloqueo beta-adrenérgico puede dar lugar a actividad alfa-adrenérgica sin oposición, con riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.
- Antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina o tetracíclicos como maprotilina: su uso simultáneo puede potenciar los efectos presores de la fenilefrina.
- Anestésicos volátiles, como ciclopropano o halotano: pueden aumentar el riesgo de arritmias.
- Antihipertensivos, particularmente los que tienen relación con el sistema nervioso simpático: se requiere precaución ya que se pueden antagonizar sus efectos hipotensivos (como metildopa que es de acción central y guanetidina, antihipertensivo bloqueante adrenérgico neuronal), pudiéndose producir hipertensión grave.
- Medicamentos que causan pérdida de potasio, como algunos diuréticos como furosemida: se puede potenciar la hipocaliemia y puede disminuir la sensibilidad arterial a los vasopresores como fenilefrina.
- Medicamentos que afectan a la conducción cardíaca, como glucósidos cardíacos y antiarrítmicos: se requiere precaución.
- Hormonas tiroideas: se requiere precaución.
- Medicamentos bloqueantes de ambos receptores, alfa y beta-adrenérgicos como labetalol y carvedilol: puede haber complejas interacciones con el uso simultáneo de fenilefrina y se puede potenciar la toxicidad por producirse un antagonismo a nivel de receptores beta.
- Atropina sulfato: bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina.
- Raramente, a dosis muy altas, la fenilefrina puede interactuar con glucósidos digitálicos y aumentar el riesgo de arritmias.

Interacciones debidas a la clorfenamina:

- Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central (ej.: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos, procarbazona, etc.) se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos, como la clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso): su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.
- Antidepresivos tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica (como Belladona o alcaloides de la Belladona): se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico (ver sección 4.4).
- Fosfenitoína y fenitoína: aumento de riesgo de toxicidad por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmos, temblor).
- Medicamentos ototóxicos: se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.
- Medicamentos fotosensibilizantes: se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

La clorfenamina puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos.

Embarazo y lactancia

Los principios activos que componen el medicamento Normogrip cápsulas duras atraviesan la barrera placentaria y mamaria. Por tanto, el uso de este medicamento durante el embarazo o lactancia no está recomendado.

No debe administrarse el fármaco durante el embarazo o lactancia salvo en los casos donde, a estricto juicio médico, esté justificado, debiéndose en todo caso valorar los posibles efectos beneficiosos frente a los riesgos potenciales para la madre y el feto, especialmente en el primer y tercer mes de embarazo.

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal omalformaciones 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.

Paracetamol

Tras la administración de paracetamol durante la lactancia, no se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 microgramos/ml (de 66,2 a 99,3 micromoles/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.

Fenilefrina

La información es limitada en cuanto a la excreción de fenilefrina en leche materna humana o animal. No puede descartarse un n riesgo para el lactante.

Clorfenamina

Dado que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, existe riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual y la clorfenamina puede inhibir la lactancia debido a sus acciones anticolinérgicas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Relacionadas con la fenilefrina:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- *Trastornos del sistema nervioso*: inquietud, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareo, temblores, insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza (con dosis altas y puede ser un síntoma de hipertensión); con dosis altas pueden producirse convulsiones, parestesias y psicosis con alucinaciones.
- *Trastornos vasculares*: hipertensión (generalmente con dosis elevadas o en individuos susceptibles), vasoconstricción periférica con reducción del flujo de sangre a órganos vitales (los efectos vasoconstrictores pueden más probablemente suceder a pacientes hipovolémicos); frío en las extremidades, rubor, hipotensión.

En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.

- *Trastornos cardiacos*: dolor precordial o malestar, bradicardia grave, aumento del trabajo cardiaco por incremento de la resistencia arterial periférica que afecta especialmente a ancianos o pacientes con pobre circulación cerebral o coronaria, posible inducción o exacerbación de una insuficiencia cardiaca asociada a enfermedad cardiaca, palpitaciones (con altas dosis).
- *Trastornos renales y urinarios*: disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: disnea, distress respiratorio.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.
- *Trastornos gastrointestinales*: vómitos (con altas dosis).
- *Trastornos del metabolismo y la nutrición*: hiperglucemia.
- *Exploraciones complementarias*: hipocaliemia, acidosis metabólica.

Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

- *Trastornos cardiacos*: infarto de miocardio, arritmia ventricular.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).
- *Trastornos vasculares*: hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).

Relacionadas con la clorfenamina:

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

- *Trastornos del sistema nervioso*: depresión del SNC con efectos como ligera somnolencia, mareo y debilidad muscular, que en algunos pacientes desaparecen tras 2-3 días de tratamiento; discinesia facial, descoordinación (torpeza), temblor, parestesias.
- *Trastornos gastrointestinales*: sequedad de boca, pérdida de apetito, alteraciones de gusto u olfato, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico) que se pueden reducir con la administración junto con alimentos.
- *Trastornos renales y urinarios*: retención urinaria o dificultad al orinar.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: dermatitis exfoliativa, aumento de la sudoración.
- *Trastornos oculares*: visión borrosa, diplopía.

Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

- *Trastornos del sistema nervioso*: ocasionalmente excitación paradójica, especialmente con altas dosis y en niños o ancianos, caracterizada por inquietud, insomnio, temblores, nerviosismo, delirio, palpitaciones u ocasionalmente convulsiones.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: tensión en el pecho, sibilancias.
- *Trastornos cardiacos*: generalmente con sobredosis, arritmias cardiacas, palpitaciones, taquicardia.
- *Trastornos hepatobiliares*: raramente pueden producirse: colestasis, hepatitis u otros trastornos de la función hepática (con dolor de estómago o abdominal, orina oscura, etc.).
- *Trastornos del sistema inmunológico*: reacciones de hipersensibilidad con erupciones, reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picor, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, disnea, cansancio, etc), fotosensibilidad, sensibilidad cruzada con medicamentos relacionados.
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*: raramente discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, anemia aplásica o trombocitopenia), con síntomas como hemorragia no habitual, dolor de garganta o cansancio.
- *Trastornos vasculares*: hipotensión, hipertensión, edema.
- *Trastornos del oído y del laberinto*: tinnitus, laberintitis aguda.
- *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*: impotencia, adelantos en las menstruaciones.

Relacionadas con el paracetamol:

a. Informe del perfil de seguridad

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

b. Lista de reacciones adversas

Frecuencia

Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)

Trastornos vasculares: hipotensión

Trastornos hepatobiliares: niveles aumentados de transaminasas hepáticas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar

Muy raras ($<1/10.000$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipoglucemia

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad (ictericia)

Trastornos renales y urinarios: piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver Sección 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: se han notificado reacciones cutáneas graves

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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.

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 nacional de notificación:
<https://www.notificaram.es/>

4.9. Sobredosis

La sintomatología por sobredosis incluye confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo, irritabilidad, mareos, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. En los niños, estados de sopor, o alteraciones en la forma de andar.

Es especialmente importante la identificación precoz de la sobredosificación por paracetamol, debido a la gravedad del cuadro, así como, a la existencia de un posible tratamiento.

Si se ha ingerido una sobredosis de paracetamol debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos 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 sobredosis también puede provocar coagulación intravascular diseminada.

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

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por **vía i.v.** durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

1. Adultos

- Dosis de ataque: 150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.
- Dosis de mantenimiento:

- a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
- b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

2. Niños

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/ml.

En caso de convulsiones, administrar benzodiazepinas I.V, o rectal en función de la edad.

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis inicial de 140 mg/Kg de peso corporal.
- 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

Fenilefrina y clorfenamina:

La sobredosis de fenilefrina produce excesiva estimulación del sistema nervioso simpático con efectos como ansiedad, temor, agitación, dolor de cabeza (puede ser síntoma de hipertensión), convulsiones, insomnio, confusión, irritabilidad, temblores, anorexia, náuseas, vómitos, psicosis con alucinaciones (más frecuentes en niños) y efectos sobre el sistema cardiovascular como hipertensión (a veces con hemorragia cerebral y edema pulmonar), arritmias, palpitaciones, vasoconstricción periférica y visceral, reducción del caudal de sangre a órganos vitales pudiendo disminuir la perfusión renal, con reducción de la producción de orina y acidosis metabólica; incremento del trabajo cardíaco por incremento de la resistencia arterial periférica; los efectos vasoconstrictores graves pueden más probablemente ocurrir en pacientes hipovolémicos, bradicardia grave. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático. Además, pueden aparecer otros síntomas relacionados con la sobredosis de clorfenamina como son: efectos anticolinérgicos (torpeza o inestabilidad, somnolencia intensa, sequedad de boca, nariz o garganta graves, rubor, disnea), arritmias cardíacas, estimulación o depresión del SNC, hipotensión (sensación de desmayo); la estimulación del sistema nervioso central es más probable en niños y ancianos, causando ataxia, excitación, temblores, psicosis, alucinaciones, convulsiones e insomnio, también puede aparecer hiperpirexia; en adultos es más común la depresión del SNC, con somnolencia, coma, convulsiones, progresando a insuficiencia respiratoria y colapso cardiovascular.

El tratamiento de la sobredosis de clorfenamina y fenilefrina es sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: paracetamol, combinaciones excluyendo psicodélicos; código ATC: N02BE51

Mecanismo de acción:

El *paracetamol* es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El *paracetamol* puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el *paracetamol* produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

La *clorfenamina* es un antihistamínico-H1 que actúa bloqueando competitivamente los receptores-H1 impidiendo la acción de la histamina en dichos receptores. Se sabe que el mecanismo de acción no se basa en una inactivación química, ni antagonismo fisiológico, ni inhibición de la liberación de la histamina. Clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tiene acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.

La *fenilefrina* es un simpaticomimético que actúa directamente sobre los receptores α -adrenérgicos. A dosis terapéuticas, no tiene efecto estimulante en los receptores β -adrenérgicos del corazón. Debido a su mecanismo de acción, produce constricción de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal aliviando la congestión nasal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol:

Absorción:

Por vía oral la biodisponibilidad del paracetamol es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas.

Distribución:

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.

Biotransformación:

El paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%). 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.

Linealidad/No linealidad:

El 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.

Eliminación:

El paracetamol se elimina mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños).

Clorfenamina:

Absorción:

La clorfenamina presenta una buena absorción tras la administración oral.

Distribución:

Los datos bibliográficos manifiestan valores de biodisponibilidad de un 25-45%. El pico de concentraciones plasmáticas aparece en el intervalo de 2 a 6 horas de la administración. La distribución por los tejidos y líquidos corporales no es completa.

Biotransformación:

La clorfenamina sufre metabolismo en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y primer paso hepático.

Eliminación:

La media de la semivida de eliminación es de 14-25 horas.

Fenilefrina:

Absorción:

La fenilefrina presenta una absorción irregular.

Tras la administración oral, la descongestión nasal se produce a los 15-20 minutos y permanece durante 2-4 horas.

Biotransformación:

Se metaboliza rápidamente en el aparato gastrointestinal, (hígado e intestino) por medio de la monoamino oxidasa (MAO).

Eliminación:

Se desconoce la estructura de los metabolitos, vía y porcentaje de eliminación.

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 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 (ej. 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado

Ácido esteárico

Povidona

La cápsula de gelatina está compuesta por:

Gelatina

Dióxido de titanio (E-171)

Índigo Carmín (E-132)

Amarillo de quinoleína (E-104)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blister Aluminio/PVC: 21 meses

Blister Aluminio /PVDC-PE: 30 meses

Aluminio / PVC-PVDC: 36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blister Aluminio/PVC: Conservar por debajo de 30°C

Blister Aluminio /PVDC-PE y Aluminio /PVC-PVDC : No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 14 cápsulas en embalaje alveolar (blister) de Aluminio /PVC, Aluminio /PVDC-PE y Aluminio / PVC-PVDC.

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 NORMON, S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)
28760 Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025