

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grippal con Pseudoefedrina y Dextrometorfano cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene:

Paracetamol.....	500 mg
Pseudoefedrina hidrocloreuro	30 mg
Dextrometorfano hidrobromuro	15 mg
Clorfenamina maleato (equivalente a 1,40 mg de clorfenamina)	2 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura de color rojo que contienen un polvo de color blanco o blanco-amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos gripales y resfriado común que cursan con dolor leve o moderado, fiebre, tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa), y secreción y congestión nasal para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

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

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

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Población pediátrica

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

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

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

<u>Filtración glomerular</u>	DOSIS
10-50 ml/min	1 cápsula cada 6 h
<10 ml/min	1 cápsula cada 8 h

Vía oral.

Ingerir la cápsula con agua

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

Si el paciente empeora o los síntomas persisten después de 5 días de tratamiento en adultos o 3 días en adolescentes o si la fiebre persiste durante más de 3 días, se deberá evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros simpaticomiméticos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión grave o hipertensión no controlada o enfermedad coronaria o arterial grave.
- Primer trimestre del embarazo debido a su contenido en pseudoefedrina (ver sección 4.6).
- Hipertiroidismo.
- Tos asmática.
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia renal, enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Glaucoma.
- Pacientes en tratamiento con otros medicamentos simpaticomiméticos.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.
- Pacientes que estén tomando o hayan tomado en las dos semanas precedentes:
 - 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

No exceder la dosis diaria recomendada.

Relacionadas con el paracetamol:

Se recomienda evaluar la situación clínica:

- en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad
- en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares, y con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas - cerveza, vino, licor, ...- al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

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

Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol pueden producirse tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

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

Muy raramente, se han reportado casos de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados al uso de paracetamol. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves y se debe abandonar el tratamiento al primer síntoma de rash cutáneo o de hipersensibilidad.

Relacionadas con la clorfenamina maleato:

Se recomienda evaluar la administración de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática, asma, glaucoma, obstrucción del cuello vesical, obstrucción piloroduodenal, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática sintomática o retención urinaria (los efectos anticolinérgicos de la clorfenamina pueden precipitarla o agravarla).

Se recomienda evaluar la situación clínica antes de administrar el medicamento en pacientes alérgicos a otros antihistamínicos ya que puede producirse sensibilidad cruzada.

Este medicamento puede producir sedación. Debido al riesgo de depresión del SNC se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas o ingestión de depresores del SNC (barbitúricos o tranquilizantes, IMAO) conjuntamente con este medicamento. (Ver sección 4.5).

En niños y pacientes de edad avanzada sometidos a tratamiento con antihistamínicos puede producirse una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad.

Los pacientes de edad avanzada, pueden ser más susceptibles a los efectos anticolinérgicos que producen los antihistamínicos, como son: mareo, sedación, confusión, hipotensión, sequedad de boca.

Relacionadas con el dextrometorfano:

En pacientes con enfermedades hepáticas se puede alterar el metabolismo del dextrometorfano, lo que se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes.

No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia de las vías respiratorias.

La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que se deberá evitar en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

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

Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver sección 4.9) Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10% de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5).

Relacionadas con la pseudoefedrina:

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

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

- enfermedades cardiovasculares, como arritmias e isquemia cardiaca, hipertensión leve o moderada.
- diabetes mellitus (puede aumentar la concentración de glucosa en sangre).
- glaucoma y predisposición al glaucoma.
- insuficiencia renal.
- hipertrofia prostática.

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

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

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

Riesgo de abuso

Pseudoefedrina conlleva riesgo de abuso. Un aumento de dosis en última instancia puede producir toxicidad. El uso continuo puede provocar tolerancia, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de sobredosis. No se debe superar la dosis máxima recomendada ni la duración del tratamiento (ver sección 4.2).

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

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

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

Colitis isquémica

Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de pseudoefedrina. Si aparece dolor abdominal repentino, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe suspender la toma de pseudoefedrina y consultar al médico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

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 piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **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.

Interacciones debidas a Clorfenamina maleato:

- **Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central:** se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)**, incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso): su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e

intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.

- **Antidepresivos** tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica: se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico (ver sección 4.4).
- **Medicamentos ototóxicos**: se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.
- **Medicamentos fotosensibilizantes**: se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Interacciones debidas a Dextrometorfano:

- AINES inhibidores de la COX-2 (Coxib). En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con **celecoxib, parecoxib o valdecoxib** por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.
- Antiarrítmicos (**amiodarona** o **quinidina**). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como **moclobemida**, y **tranilcipromina**; **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)** como **fluoxetina** y **paroxetina**; fármacos serotoninérgicos como **bupropión** y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como **procarbazina**, **selegilina**, así como el antibacteriano **linezolid**: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda evitar la asociación y no administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.
- **Depresores del SNC** incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- **Expectorantes y mucolíticos**. La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.
- **Haloperidol**: como inhibe la isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos. El consumo de **alcohol** durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- **Inhibidores de CYP2D6**: el dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. la fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.

No administrar conjuntamente con **zum de pomelo o de naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

Interacciones debidas a pseudoefedrina:

- **Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos):** pueden inhibir la excreción renal de la pseudoefedrina con posible prolongación de su acción y toxicidad.
- **Alcaloides de la rauwolfia:** posible inhibición de la acción de la pseudoefedrina y reducción del efecto antihipertensivo de los alcaloides.
- **Anestésicos por inhalación:** posible aumento del riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes con enfermedad cardiaca
- Antihipertensivos o diuréticos usados como antihipertensivos: con algunos como los **betabloqueantes, metildopa, reserpina y guanetidina** puede haber una disminución de sus efectos antihipertensivos; se recomienda monitorización del paciente
- **Bloqueantes beta-adrenérgicos:** probable inhibición de sus efectos y riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardiaco, por lo que se requiere monitorización cardiaca y de la tensión arterial.
- **Estimulantes del SNC (anfetaminas, xantinas):** probable estimulación aditiva del SNC que puede ser excesiva y causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente convulsiones o arritmias cardíacas; se recomienda observación clínica del paciente
- **Glucósidos digitálicos:** posible aumento de riesgo de arritmias cardíacas
- **Hormonas tiroideas:** posible aumento de los efectos tanto de las hormonas tiroideas como de la pseudoefedrina.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** se debe evitar la administración conjunta de este medicamento e incluso en los 15 días posteriores a la finalización del tratamiento con IMAO (antidepresivos como **tranilcipromina, moclobemida**, para la enfermedad de Parkinson como **selegilina**, anticancerosos como **procarbazona**, o antiinfecciosos como **linezolid**) ya que debido al aumento de la liberación de catecolaminas pueden prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de la pseudoefedrina, pudiendo producir hipertensión grave, hiperpirexia y dolor de cabeza.
- **Levodopa:** posible incremento de la posibilidad de arritmias cardíacas.
- **Nitratos:** posible reducción de los efectos antianginosos de los nitratos.
- **Otros simpaticomiméticos:** posible producción de efectos aditivos, como aumento de la estimulación del SNC, efectos cardiovasculares e incremento de toxicidad de la pseudoefedrina.
- **Cocaína:** además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

El *paracetamol* puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el *paracetamol*, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido

paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con *paracetamol* al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el *paracetamol* puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

La *clorfenamina* puede interferir en las pruebas cutáneas que se realizan con extractos alérgicos, por lo que se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No debe administrarse ni durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

Paracetamol:

Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos fototóxicos. Por lo que, bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio- riesgo.

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse en la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Clorfenamina maleato:

La clorfenamina, puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas. En la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, no se recomienda su utilización durante la lactancia.

Dextrometorfano:

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, puede aceptarse la utilización de este medicamento en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, y siempre que los beneficios superen los posibles riesgos.

En conclusión, no existen datos suficientes sobre la utilización de la asociación de estos principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas como para asegurar su seguridad en esta población.

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

Pseudoefedrina:

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

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

Lactancia

Paracetamol

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 o 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. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Clorfenamina maleato:

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 lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Dextrometorfano:

No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna, aunque no se han demostrado problemas en humanos.

Pseudoefedrina:

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

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. 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

Seguridad basada en datos obtenidos a partir de ensayos clínicos

Clorfenamina:

La seguridad de clorfenamina a partir de ensayos clínicos se basa en los datos obtenidos de 6 ensayos clínicos randomizados, placebo controlados realizados en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional o no estacional.

La tabla 1 recoge las reacciones adversas acaecidas, cuando se reportó más de un caso y la incidencia fue superior a la del placebo y en un 1% de los pacientes o más.

Tabla 1: reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de sujetos tratados con Clorfenamina en 6 ensayos clínicos randomizados, placebo controlados.		
Clasificación de órganos del sistema	Clorfenamina 12-24 mg/día (N = 401) % (frecuencia)	Placebo (N = 387) %
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	4,5 (frecuente)	3,1
Somnolencia	28,9 (muy frecuente)	11,9
Trastornos gastrointestinales		
Sequedad de boca	5,5 (frecuente)	1,8
Dispepsia	1,0 (frecuente)	0,3
Faringitis	2,5 (frecuente)	1,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Inquietud	3,2 (frecuente)	2,1

Datos postcomercialización

En las tablas siguientes se incluyen las reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización de dextrometorfano (tablas 2 y 3) y de paracetamol (tablas 4 y 5). Las frecuencias se fijan de acuerdo con la siguiente convención:

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

Dextrometorfano:

En la tabla 2, las reacciones adversas de dextrometorfano se presentan por categoría de frecuencia basada en la incidencia en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, si está disponible, o, si la incidencia no está disponible, la categoría de frecuencia es *desconocida*.

En la tabla 3, las mismas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en las notificaciones espontáneas.

Tabla 2: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Dextrometorfano por categoría de frecuencia estimada a partir de ensayos clínicos o estudio epidemiológicos.	
Trastornos gastrointestinales	
Desconocida	Dolor abdominal
Desconocida	Diarrea
Desconocida	Nauseas
Desconocida	Vómitos
Trastornos del sistema inmunológico	
Desconocida	Angioedema
Desconocida	Prurito
Desconocida	Rash

Desconocida	Urticaria
Trastornos del sistema nervioso	
Desconocida	Mareo
Desconocida	Hiperactividad psicomotora
Desconocida	Somnolencia
Trastornos psiquiátricos	
Desconocida	Insomnio

Tabla 3: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Dextrometorfano por categoría de frecuencia estimada a partir de notificaciones espontáneas.

Trastornos gastrointestinales	
Muy rara	Dolor abdominal
Muy rara	Diarrea
Muy rara	Nauseas
Muy rara	Vómitos
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy rara	Angioedema
Muy rara	Prurito
Muy rara	Rash
Muy rara	Urticaria
Trastornos del sistema nervioso	
Muy rara	Mareo
Muy rara	Hiperactividad psicomotora
Muy rara	Somnolencia
Trastornos psiquiátricos	
Muy rara	Insomnio

Paracetamol:

En la tabla 4, las reacciones adversas de paracetamol se presentan por categoría de frecuencia basada en la incidencia en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, si está disponible, o, si la incidencia no está disponible, la categoría de frecuencia es *desconocida*.

En la tabla 5, las mismas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en las notificaciones espontáneas.

Tabla 4: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Paracetamol por categoría de frecuencia estimada a partir de ensayos clínicos o estudio epidemiológicos.

Exploraciones complementarias	
Desconocida	Aumento de las transaminasas ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Desconocida	Reaccion anafiláctica
Desconocida	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Desconocida	Urticaria
Desconocida	Rash prurítico
Desconocida	Rash

¹el aumento de los niveles de transaminasas puede ocurrir en algunos pacientes tomando dosis terapéuticas de paracetamol; esto no va acompañado de daño hepático y generalmente revierte con terapia continuada o discontinuación del tratamiento con paracetamol.

Tabla 5: reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización con Paracetamol por categoría de frecuencia estimada a partir de notificaciones espontáneas¹.	
Exploraciones complementarias	
Muy rara	Aumento de las transaminasas ²
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy rara	Reaccion anafiláctica
Muy rara	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy rara	Urticaria
Muy rara	Rash prurítico
Muy rara	Rash
Muy raras	Se han notificado reacciones cutáneas graves
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Desconocida	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado

¹la estimación de los pacientes expuestos se ha hecho calculando en base a los datos obtenidos del IMS MIDAS™

²el aumento de los niveles de transaminasas puede ocurrir en algunos pacientes tomando dosis terapéuticas de paracetamol; esto no va acompañado de daño hepático y generalmente revierte con terapia continuada o discontinuación del tratamiento con paracetamol.

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.

El consumo simultáneo de alcohol durante el tratamiento puede acentuar la aparición de efectos secundarios. No se debe ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlas a los sistemas de farmacovigilancia.

Pseudoefedrina:

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

Clasificación de órganos sistema MeDRA	Con mayor frecuencia	Con menor frecuencia	En raras ocasiones	No conocida
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones (más frecuentes a dosis altas), euforia, pesadillas, chillidos y confusión en niños Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas de excitación del SNC: nerviosismo,	Hiperactividad, hiperexcitabilidad, mareo, y vértigo, dolor de cabeza,	Irritabilidad Con mayor frecuencia a dosis altas convulsiones.	Síndrome de encefalopatía posterior reversible

	inquietud, trastornos del sueño, ansiedad, temblor muscular	ataxia, temblor, somnolencia		(SEPR) (ver sección 4.4) Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (ver sección 4.4)
Trastornos oculares		Dilatación de las pupilas		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones	Arritmias y bradicardia. Infarto de miocardio (muy raro)	
Trastornos vasculares		Hipertensión (principalmente en pacientes hipertensos)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea o dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Distorsión del gusto	Náuseas, vómitos, colitis isquémica con sangre en heces Estreñimiento y molestias gastrointestinales	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupciones eritematosas endurecidas pruriginosas, dermatitis		
Trastornos renales y urinarios		Dificultad o dolor en la micción	Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Aumento de la sudoración, palidez inusual, debilidad		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Clorfenamina:

Los síntomas de sobredosis por clorfenamina pueden ser depresión del SNC, hipertermia, síndrome anticolinérgico (midriasis, enrojecimiento, fiebre, sequedad de boca, retención de orina, ruidos intestinales disminuidos), taquicardia, hipotensión, hipertensión, náuseas, vómitos, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, convulsiones o arritmias. Pacientes con agitación prolongada, coma o convulsiones pueden desarrollar raramente rabdomiólisis y fallo renal.

Dextrometorfano:

Los síntomas de sobredosificación por dextrometorfano pueden manifestarse como trastornos oculares (midriasis), trastornos del sistema nervioso (depresión del SNC, excitación del SNC, nistagmo, síndrome serotoninérgico) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (depresión respiratoria).

La ingestión accidental de dosis muy altas, puede producir en los niños un estado de sopor o alteraciones en la forma de andar.

Estos efectos desaparecen mediante la inducción del vómito y el lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria, administrar naloxona y asistencia respiratoria. En caso de convulsiones, administrar benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, en función de la edad.

Paracetamol:

En la siguiente tabla, se recogen las reacciones clínicas asociadas a una sobredosis por paracetamol, consideradas como esperables relacionadas con sobredosis, incluyendo la muerte por fallo hepático fulminante o sus secuelas.

Tabla 6: reacciones adversas identificadas con sobredosis de Paracetamol
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Anorexia
Trastornos gastrointestinales
Vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos hepato biliares
Necrosis hepática, fallo hepático agudo, ictericia, hepatomegalia, sensibilidad en el hígado
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Palidez, hiperhidrosis, malestar
Exploraciones complementarias
Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, INR aumentada, tiempo de protrombina alargado, aumento del fosfato y del lactato sanguíneos

La sobredosis de *paracetamol* se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación

Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico, aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Pueden aparecer síntomas de la hepatotoxicidad que se manifiestan en forma de náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de *paracetamol* sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la

función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

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

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

En la siguiente tabla, se recogen las reacciones clínicas consideradas como secuelas del fallo hepático agudo, que puede ser fatal. Estas reacciones se pueden considerar esperables si ocurren en el estado de fallo hepático agudo asociado a una sobredosis de paracetamol.

Tabla 7: secuelas esperadas de un fallo hepático agudo asociado con sobredosis de Paracetamol.
Infecciones e infestaciones
Sepsis, infección fúngica, infección bacteriana
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Coagulación intravascular diseminada, coagulopatía, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso
Coma (por sobredosis masiva de paracetamol o sobredosis de varios fármacos), encefalopatía, edema cerebral
Trastornos cardiacos
Cardiomiopatía
Trastornos vasculares
Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Fallo respiratorio
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis, hemorragia gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios
Fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Fallo multiorgánico

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

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

1. ADULTOS

- Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos
- Dosis de mantenimiento:
 - a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas

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

2. NIÑOS

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

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

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

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

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

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

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

Pseudoefedrina:

La sobredosis de pseudoefedrina produce síntomas relacionados con la estimulación del sistema nervioso central y cardiovascular. Como otros agentes simpaticomiméticos, los síntomas de sobredosificación incluyen: respiración rápida, excitación, nerviosismo, irritabilidad, inquietud, temblores, convulsiones, palpitaciones, hipertensión, arritmias, dificultad en la micción, insomnio, midriasis, ansiedad, agitación, alucinaciones, taquicardia y bradicardia refleja. En casos graves puede aparecer hipopotasemia, psicosis, convulsiones, coma, crisis hipertensivas, disritmias, hemorragia cerebral, infarto de miocardio, rabdomiólisis e infarto intestinal isquémico. Los eméticos y el lavado gástrico deben iniciarse dentro de las 4 horas siguientes a la sobredosis para que sean efectivos. El carbón adsorbente solo es útil si se administra durante la primera hora. En la intoxicación por pseudoefedrina la diuresis forzada aumentará la eliminación de la misma, siempre y cuando la función renal sea adecuada. No obstante, en los casos de sobredosis grave no se recomienda la diuresis. Monitorizar la función cardiaca y cuantificar los electrolitos del suero. Si existen signos de toxicidad cardiaca puede estar indicado el uso de *propranolol* por vía IV. La hipopotasemia se puede tratar con una infusión lenta de una solución diluida de cloruro de potasio, monitorizando la concentración sérica de potasio durante la administración y durante varias horas después. En caso de producirse delirio y convulsiones administrara *diazepam* por vía IV.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema respiratorio; otros preparados combinados para el resfriado. Código ATC: N02BE51.

Paracetamol

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

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

Dextrometorfano hidrobromuro:

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

Maleato de clorfenamina:

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H-1, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además, tiene acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.

Pseudoefedrina:

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Existe una buena absorción de los tres principios activos de Grippal descongestivo y antitusivo cápsulas duras en el tracto gastrointestinal

Paracetamol:

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. La velocidad y el grado de absorción por vía rectal dependerán de la composición de la base del supositorio. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del *paracetamol* experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El *paracetamol* se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Dextrometorfano:

- **Absorción:** Tras la administración oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la C_{max} alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.
- **Metabolismo:** El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La *O*-desmetilación (CYP2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano en voluntarios humanos.
- Parece que hay distintos fenotipos para este proceso de oxidación, lo que da lugar a una farmacocinética muy variable entre los pacientes. El dextrometorfano no metabolizado, junto con los tres metabolitos morfínicos desmetilados, el dextrometorfano (también conocido como 3-hidroxi-*N*-metilmorfino), el 3-hidroximorfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.
- El dextrometorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.
- **Excreción:** El dextrometorfano se excreta en orina, de forma inalterada o como metabolitos 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.

Maleato de clorfeniramina:

El maleato de clorfeniramina se absorbe de manera relativamente lenta, a partir del tracto gastrointestinal, alcanzándose las máximas concentraciones plasmáticas entre 2,5 a 6 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad es baja, del 25 al 50%.

Parece sufrir un considerable mecanismo de primer paso. Aproximadamente el 70% de la clorfeniramina circulante se une a proteínas plasmáticas. Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de la clorfeniramina; se han comunicado valores de vida media entre 2-43 horas. El maleato de clorfeniramina se metaboliza de forma extensiva. Los metabolitos incluyen desmetil y didesmetil clorfeniramina. El

medicamento inalterado y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina; dependiendo la excreción del pH urinario y de la velocidad de flujo. Se ha comunicado una duración de acción de 4 a 6 horas, que es más corta de la que se puede prever a partir de los parámetros farmacocinéticos.

En niños se ha observado una rápida y extensiva absorción, un rápido aclaramiento y una vida media más corta.

Pseudoefedrina:

- **Absorción:** La pseudoefedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15-30 minutos, manteniendo su efecto descongestivo durante 3-4 horas en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.
- Los efectos pueden prolongarse hasta 12 horas tras la administración de 120 mg por vía oral en formas de liberación prolongada. Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan a la absorción.
- **Distribución:** Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un V_d entre 2,64 y 3,51 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0,5% de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.
- **Metabolismo:** La pseudoefedrina se metaboliza por *N*-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al 1%, dando lugar al metabolito nor-pseudoefedrina.
- **Eliminación:** Tanto la pseudoefedrina como su metabolito hepático se eliminan por orina, con un 55-96% de la pseudoefedrina inalterada. La eliminación de la pseudoefedrina es pH dependiente, y se acelera en orina ácida. La semivida de eliminación es de 3-6 horas (pH = 5) o de 9-16 horas (pH = 8). El Cl es de 7,3-7,6 ml/minuto/kg.

Farmacocinética en situaciones especiales:

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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.

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 han registrado problemas relevantes de mutagenia, teratogenia ni de fertilidad en animales tratados con dextrometorfano.

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

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

- Toxicidad a dosis única: los resultados de toxicidad aguda en varias especies animales de laboratorio, han demostrado que la pseudoefedrina no es muy tóxica cuando se administra por vía oral; mientras que presenta mayor toxicidad cuando se administra por vía parenteral. La dosis letal más baja de pseudoefedrina descrita en animales, es aproximadamente 104 veces superior a las exposiciones que se producían por su uso a las dosis recomendadas.
- Toxicidad para la función reproductora/embriofetal y perinatal: se ha demostrado en animales, que la pseudoefedrina reduce el peso medio, la longitud y el índice de osificación del esqueleto del feto.
- Mutagenicidad y carcinogenicidad: no se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el uso de pseudoefedrina y el desarrollo de cáncer.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Almidón de maíz pregelatinizado

Sílice coloidal anhidro

Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula:

Gelatina

Eritrosina (E127)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Aluminio.

Envases de 16 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025