

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Farsicold 650 mg/ 20 mg/ 4 mg granulado para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol	650 mg
Clorfenamina maleato	4 mg (equivalente a 2,80 mg de clorfenamina)
Dextrometorfano hidrobromuro	20 mg

Excipientes con efecto conocido: Cada sobre contiene 4,4 g de sacarosa, 0,003 mg de amarillo anaranjado S (E-110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral de color amarillo y sabor a limón.

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 nasal para adultos y adolescentes a partir de 14 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

La administración del preparado 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.

Adultos y adolescentes a partir de 14 años: 1 sobre cada 6 u 8 horas (3 ó 4 veces al día) según necesidad. Preferentemente tomar 1 dosis antes de acostarse. No sobrepasar 4 tomas al día

Población pediátrica: Los niños menores de 14 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 3 sobres, 2 g de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

Pacientes con insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

<i>Filtración glomerular</i>	<i>Dosis</i>
------------------------------	--------------

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

Forma de administración

Vía oral. Verter el contenido de un sobre en medio vaso de agua y remover su contenido hasta que este disuelto. Se puede añadir azúcar o miel según sus preferencias. Por la noche, tomar preferentemente antes de acostarse

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tos asmática.
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Tratamiento concomitante, o tratamiento en las 2 semanas precedentes, con alguno de los siguientes medicamentos:
 - Antidepresivos IMAO
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
 - Bupropión
 - Linezolid
 - Procarbazina
 - Selegilina
- Niños menores de 14 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis diaria recomendada.

Relacionadas con 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). 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.

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.

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

Relacionadas con clorfenamina maleato

Se recomienda administrar este medicamento con precaución en pacientes con hipertensión, glaucoma, obstrucción del cuello vesical, hipertiroidismo, 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 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.

Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia 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.

Síndrome serotoninérgico

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

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

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con Farsicold.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene en su composición 4,4 g de sacarosa, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). Puede producir reacciones alérgicas. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene 1,1 mmol (26,3 mg) de sodio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

Además, algunos metabolitos de paracetamol son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Anticoagulantes orales** (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Alcohol etílico**: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **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, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

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:

- **AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib)**. En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con celecoxib, parecoxib o valdecoxib por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.
- **Antiarrítmicos (amiodarona o quinidina)**. Aumentan las concentraciones plasmáticas de

dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.

- **Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** como moclobemida, y tranilcipromina; Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina; fármacos serotoninérgicos como bupropión y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como procarbazona, selegilina, así como el antimicrobiano 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 el 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.
- **No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o de naranja amarga,** ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

- **Paracetamol:** datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, ni 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 la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

- Clorfenamina maleato: 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.

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 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. 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.

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 ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$).
- Raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$).
- Muy raras ($< 1/10000$).
- 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*.

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

¹ el 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.

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

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	Reacción 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

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

² el 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.

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.

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. 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 rabdomiolisis y fallo renal.

Dextrometorfano

Síntomas y signos:

La sobredosis de dextrometorfano puede estar asociada con náuseas, vómitos, distonía, agitación, confusión, somnolencia, estupor, nistagmo, cardiotoxicidad (taquicardia, ECG anormal incluida prolongación de QTc), ataxia, psicosis tóxica con alucinaciones visuales, hiperexcitabilidad.

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

Tratamiento:

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

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 hepatobiliares

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

Evaluación de la sobredosis por paracetamol

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.

Mínima dosis tóxica

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 cardíacos

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 multi-orgánico

Tratamiento de sobredosis con paracetamol

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:

Adultos

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

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

Niños

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.

Administración de N-acetilcisteína 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema respiratorio; otros preparados combinados para el resfriado. Código ATC: R05X.

Paracetamol:

El paracetamol es un 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 taquicininas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Se desconoce cómo ejerce dicho efecto. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero al contrario que ésta, carece de efectos narcóticos y sobre el sistema respiratorio.

Maleato de clorfeniramina:

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Existe una buena absorción de los tres principios activos de Farsicold en el tracto gastrointestinal.

Paracetamol:

Absorción: 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.

Metabolismo: 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: Sufre un intenso metabolismo de primer paso en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 y CYP 3 A4 del citocromo P-450, formándose derivados desmetilados como el dextrorfano, que presenta cierta actividad. El metabolito principal es el dextrorfano, pero se forman también (+)-3-metoximorfinano y (+)-3-hidroximorfinano.

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:

Absorción: 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%.

Metabolismo: 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.

Excreción: 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 (e.j. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

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

Dextrometorfano.

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

A dosis elevadas y a largo plazo 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa
Dióxido de titanio (E-171)
Acido cítrico anhidro
Sacarina sódica
Ciclamato sodico
Polisorbato 80

Citrato sódico
Povidona K 30
Aroma de limón
Amarillo quinoleína (E-104)
Amarillo anaranjado S (E-110)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres de papel/aluminio (papel/LDPE/Al/resina termofusible) con granulado para solución oral. Envase conteniendo 10 sobres

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

Farmasierra Laboratorios, S.L.
Ctra de Irún km 26,200
San Sebastian de los Reyes.
28709 Madrid España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022