FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Normogrip Antitusivo Junior granulado para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 300 mg de paracetamol, 2 mg de clorfenamina maleato y 15 mg de dextrometorfano hidrobromuro.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada sobre contiene 4,1 g de sacarosa, 2,0 mg de amarillo anaranjado S (E-110), 0,022 mg de alcohol bencílico y como máximo 0,011 mg de dióxido de azufre (E-220).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.
Sobres conteniendo un granulado para solución oral de color anaranjado de sabor y olor característicos a aroma de naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los catarros y gripes que cursan con dolor leve o moderado como dolor de cabeza, fiebre, tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa), y secreción nasal para niños mayores de 6 años y adolescentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Niños de 6 a 12 años (peso entre 21,5 kg y 43 kg): 1 sobre cada 6 ó 8 horas (3 ó 4 veces al día) según necesidad.

Mayores de 12 años (peso mayor de 44 kg): 2 sobres cada 6 ó 8 horas (3 ó 4 veces al día) según necesidad.

Preferentemente tomar 1 dosis antes de acostarse. No sobrepasar 4 tomas al día.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

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 si los síntomas persisten después de 3 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica.

La administración concomitante del medicamento con alimentos y bebidas no afecta a la eficacia del mismo.

Forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vía oral.

Verter el contenido de un sobre en medio vaso de agua y remover hasta que esté disuelto.

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 en las 2 semanas precedentes, con:
  - Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). Existe un riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de dextrometorfano e IMAOs y con el uso concomitante de estas medicinas se puede causar un aumento de la presión sanguínea y una crisis hipertensiva (ver sección 4.5).
  - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS).
  - Bupropión.
  - Linezolid.
  - Procarbazina.
  - Selegilina.

No administrar este medicamento a niños menores de 6 años.

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 (ver sección 5.2).
- 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.
- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas - cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar daño hepático. Los alcohólicos crónicos deben consultar a su doctor antes de tomar paracetamol, otros analgésicos u otros antipiréticos.
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) por lo tanto este medicamento no debe ser usado con ningún otro producto que contenga paracetamol.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

informar a los pacientes sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves y se debe abandonar el tratamiento al primer síntoma de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Tomar más de la dosis recomendada (sobredosis) puede resultar en daño hepático. Una atención médica rápida es crítica para adultos, así como para niños, aunque usted no perciba ningún signo o síntoma.

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

Relacionadas con la clorfenamina maleato:
Se recomienda administrar este medicamento con precaución en pacientes con hipertensión, glaucoma, obstrucción del cuello vesical, hipertiroidismo e hiperplasia de la próstata con formación de orina residual.

Se recomienda evaluar la situación clínica antes de administrar el medicamento en pacientes con una enfermedad respiratoria persistente, como puede ser enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial o cuando la tos va acompañada de secreción excesiva.

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 somnolencia.

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.

Tomando este medicamento, los pacientes deben evitar las bebidas alcohólicas y consultar a su doctor o farmacéutico antes de tomar depresores del sistema nervioso central (ver sección 4.5). Clorfenamina puede incrementar los efectos sedativos de los depresores del sistema nervioso central incluyendo alcohol, sedantes y tranquilizantes.

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.

En pacientes con una condición respiratoria persistente como enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial, o en la cual padecen tos acompañada de excesivas secreciones, glaucoma, dificultad al orinar debido a una hiperplasia de próstata, se recomienda que consulten al médico antes de usar este medicamento.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. Los pacientes con metabolismo lento y los pacientes que usan de manera concomitante inhibidores de CYP2D6 pueden experimentar efectos prolongados y/o exagerados del dextrometorfano. Se recomienda precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5).

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 monoaminooxidasa [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 este medicamento.

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

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Contiene 4,1 g de sacarosa por sobre, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Este medicamento contiene 0,022 mg de alcohol bencílico por sobre. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).
Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Este medicamento contiene dióxido de azufre (E-220). Raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol**, **warfarina)**: posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR. Se debe recomendar a los pacientes que pregunten a su doctor o farmacéutico antes de usarlo si ellos están tomando un anticoagulante como Warfarina u otro derivado cumarínico.
- **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 debido a acidosis piroglutámica, 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 monoaminooxidasa (IMAO)**, incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazina (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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 monoaminooxidasa (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 antimibacteriano **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 antiparkisonianos: 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.
- **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. El metoprolol, substrato de CYP2D6, administrado concomitantemente con dextrometorfano provoca la prolongación de su metabolismo. El isovuconazol, inhibidor de CYP3A4 e inductor de CYP2B6, cuando se administra concomitantemente con dextrometorfano incrementa su AUC y Cmax un 18 y 17%, respectivamente.

  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 CYP3A4).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas o en lactancia para la combinación de clorfenamina, dextrometorfano, y paracetamol.

Este producto no debe ser usado durante lactancia o embarazo a menos que el beneficio potencial del tratamiento de la madre supere los posibles riesgos que se puedan desarrollar en el feto o en el lactante.

Embarazo

Paracetamol:
Con la administración de dosis controladas a la madre el paracetamol atraviesa la placenta hasta circulación fetal, como pronto a los 30 minutos después de la ingestión y es metabolizado eficientemente por conjugación con el sulfato fetal.
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:
Se desconoce si la clorfenamina o sus metabolitos atraviesan la placenta. En los estudios en animales no se han demostrado efectos teratogénicos pero si una disminución de la supervivencia postnatal a dosis más altas que las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

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. Los estudios realizados en animales no han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Paracetamol:
El Paracetamol es excretado en la leche materna en bajas concentraciones (del 0.1% al 1.85% de la dosis materna ingerida). La ingestión materna de paracetamol en dosis controladas no presenta un riesgo para el lactante.

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, su uso durante la lactancia no está recomendado. La clorfenamina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Dextrometorfano:
No hay estudios adecuados y bien controlados con dextrometorfano en mujeres que amamantan. No se sabe si el dextrometorfano o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los estudios realizados en animales con paracetamol han mostrado un efecto sobre la fertilidad en ratas y ratones macho a dosis similares a las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

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

Datos de los ensayos clínicos

No se disponen de datos suficientes para la combinación de paracetamol, clorfenamina y dextrometorfano.

Clorfenamina
Los siguientes efectos adversos fueron reportados en un ≥ 1% de los sujetos que participaron en ensayos aleatorios controlados con placebo de un único ingrediente de clorfenamina y son incluidos como defectos indeseables en el prospecto para clorfenamina: somnolencia, boca seca, mareos, inquietud, faringitis y dispepsia.

Datos postcomercialización

En las tablas siguientes se incluyen las reacciones adversas identificadas durante la experiencia de postcomercialización de Clorfenamina, Dextrometorfano, Paracetamol o su combinación. Las frecuencias se fijan de acuerdo con la siguiente convención:

- Muy frecuentes (≥1/10).
- Frecuentes (≥1/100 y <1/10).
- Poco frecuentes (≥1/1000 y <1/100).
- Raras (≥1/10000 y <1/1000).
- Muy raras (<1/10000).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas identificadas durante el periodo postcomercialización de Clorfenamina, Dextrometorfano, Paracetamol o la combinación, categorizadas por frecuencia basada en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos y reportes espontáneos.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	No conocido No conocido	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	No conocido	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	No conocido	Hiperactividad psicomotora

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	No conocido No conocido No conocido No conocido	Dolor abdominal Diarrea Nauseas Vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	No conocido No conocido No conocido No conocido No conocido No conocido No conocido	Angioedema Prurito Rash Rash prurítico Urticaria Exantema fijo medicamentoso Erupción cutánea
Investigaciones	No conocido	Aumento de transaminasas[a]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocido	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado

- a: Puede ocurrir una elevación de las transaminasas a bajos niveles en algunos pacientes que reciben dosis controladas de paracetamol; estas elevaciones no son acompañadas de fallo hepático y normalmente se resuelven con terapia continuada o discontinuación de 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.

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

No se han observado reacciones adversas asociadas a la sobredosis en la combinación de clorfenamina, dextrometorfano y paracetamol en la revisión de los datos de seguridad postcomercialización o en la literatura.

La información presentada a continuación describe la sobredosis para cada uno de los ingredientes activos.

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 gastrointestinales anormales), taquicardia, hipotensión, hipertensión, náuseas, vómitos, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, convulsiones o arritmias. Pacientes con agitación prolongada, coma o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

convulsiones pueden desarrollar raramente rabdomiólisis y fallo renal.

Dextrometorfano

Se han reportado casos de intoxicación por bromuro durante el uso concomitante con medicamentos de venta libre que contienen bromuro o una sobredosis de dextrometorfano hidrobromuro.

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 benzodiacepinas para las convulsiones y benzodiacepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

Paracetamol
Trastornos hepatobiliares.
Para un producto de liberación prolongada de paracetamol o si no se conoce la formulación exacta, se recomienda obtener un nivel adicional de paracetamol en plasma entre las 4 y 6 horas después del nivel inicial de paracetamol, ya que estos niveles continuarán aumentando con los productos de liberación prolongada y pueden alterar las decisiones sobre tratamiento.

En adultos y adolescentes (≥12 años de edad), la toxicidad hepática puede ocurrir después de la ingestión de más de 7.5 a 10 g durante un período de 8 horas o menos. Las muertes son infrecuentes (menos del 3-4% de los casos no tratados) y rara vez se han reportado con sobredosis de menos de 15 gramos. En niños (<12 años de edad), una sobredosis aguda de menos de 150 mg / kg no se ha asociado con toxicidad hepática. Los primeros síntomas de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náuseas, vómitos, diaforesis, palidez y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no ser aparente hasta 48 a 72 horas después de la ingestión. La toxicidad grave o las muertes han sido extremadamente infrecuentes después de una sobredosis aguda de paracetamol en niños pequeños, posiblemente debido a las diferencias en la forma en que metabolizan el 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 2. Reacciones adversas identificadas con sobredosis de Paracetamol
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Disminución del apetito
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

En adultos y adolescentes (desde los 12 años) puede aparecer hepatotoxicidad a partir de la ingestión de 7.5 g – 10 g en un período menor a 8 horas. Los casos de fallecimientos son infrecuentes (menos del 3-4% de los casos sin tratar) y rara vez se ha comunicado sobredosis con menos de 15 g. En niños (hasta 12 años) una ingestión aguda menor de 150 mg/kg no se ha asociado con hepatotoxicidad. 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. La sobredosis también puede provocar coagulación intravascular diseminada.

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 3. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Desordenes linfáticos y de la sangre:
Se ha reportado anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) durante una sobredosis de paracetamol.

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 analgésico no salicilato, no opiáceo que actúa a nivel central. Es un analgésico/antipirético clínicamente probado, y se piensa que produce analgesia por elevación del umbral de dolor y antipiresia a través del centro hipotalámico regulador del calor. Los estudios de dosis única (12.5 mg/kg) de paracetamol en niños febriles mostraron una reducción de la fiebre entre los 15 y 30 minutos.

Dextrometorfano hidrobromuro:

El dextrometorfano es el isómero dextro levorfanol, un análogo de codeína. Actúa a nivel central, sobre el centro medular de la tos elevando el umbral de la tos y aliviando los síntomas.

El principal metabolito, dextrorfan, se une con gran afinidad a los receptores σ para producir el efecto antitusivo sin los efectos de los opiáceos que ocurren por unión con los receptores μ y δ. También se une a los receptores serotoninérgicos y ha demostrado aumentar la actividad de la serotonina inhibiendo la recaptación de serotonina. En dosis mayores de las terapéuticas, el dextrorfan es también un antagonista de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Existe una buena absorción de los tres principios activos de Normogrip Antitusivo Junior en el tracto gastrointestinal.

Paracetamol:

Absorción
Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente desde el tracto gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente de 10 a 60 minutos después de la administración de la dosis oral. 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%. Los estudios demuestran el inicio del alivio del dolor en 15 minutos. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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%).

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

Dextrometorfano:

Absorción
Tras la administración oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la Cmax 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 morfinanos desmetilados, el dextrometorfano (también conocido como 3- hidroxi-N-metilmorfinano), el 3-hidroximorfinano y el 3-metoximorfinano, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrometorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

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

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

Maleato de clorfenamina:

El maleato de clorfenamina 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 clorfenamina circulante se une a proteínas plasmáticas. Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de la clorfenamina; se han comunicado valores de vida media entre 2-43 horas. El maleato de clorfenamina se metaboliza de forma extensiva. Los metabolitos incluyen desmetil y didesmetil clorfeniramina. El

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 muy elevadas en animales causa necrosis centrolobulillar, metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas llevados a cabo con ratas y ratones se han detectado lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, hiperreflexia, aumento de la susceptibilidad a infecciones, hipertermia, y cambios degenerativos en hígado, riñón, estómago, glándulas salivares, testículos y timo observándose áreas de necrosis en los dos primeros.

Se ha concluido que el efecto genotóxico de paracetamol no aparece a dosis clínicamente relevantes sino que se observa únicamente a dosis con toxicidad hepática o medular.

No hubo hallazgos de carcinogenicidad en ratones ni en ratas macho sin embargo en ratas hembra se observó un aumento de la incidencia de leucemia de células mononucleares.

Se detectaron alteraciones en la fertilidad en ratas (atrofia testicular y disminución del peso de los testículos) y ratones (atrofia testicular y disminución del número de espermatozoides) a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos basándose en el área de superficie corporal.

En los estudios de reproducción y desarrollo en ratones se detectó un retraso en el crecimiento y alteraciones en el esperma en la generación F1 y disminución del peso al nacer en la generación F2 a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal. A dosis por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal se observó una disminución de los folículos ováricos y de la fertilidad en crías hembra de la generación F1. No se encontró efecto teratogénico con paracetamol en ratas o ratones.

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

Dextrometorfano

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

A dosis elevadas y a largo plazo, se produjeron alteraciones histológicas en hígado, riñón y pulmón, reducción de la curva de crecimiento, reducción de la ganancia de peso corporal y anemia transitoria en ratas tratadas con dextrometorfano por vía oral.

No se dispone de estudios de carcinogénesis**.**

Clorfenamina

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y ratones se observó somnolencia y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

temblor a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal.

En los estudios de genotoxicidad no se detectaron riesgos especiales para los seres humanos.

No hubo evidencia de potencial carcinogénico en los estudios realizados en ratas y ratones, sin embargo en ratones hembra se detectó en la glándula tiroides hiperplasia y un aumento en la incidencia de quistes de células foliculares.

Respecto a los estudios de reproducción y desarrollo en ratas y conejos, a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos basándose en el área de superficie corporal, no se encontraron evidencias de daños en el feto ni en la fertilidad, sin embargo si se observó una disminución de la supervivencia postnatal en ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 80
Ácido cítrico
Sacarosa
Sacarina sódica
Ciclamato sódico
Dióxido de titanio (E-171)
Amarillo anaranjado S (E-110)
Aroma de limón
Aroma de naranja (contiene alcohol bencílico y dióxido de azufre (E-220))

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres de aluminio complejo (papel/aluminio/resina termofusible).
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 la normativa local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios