

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grippostad con paracetamol/cafeína cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 300 mg de paracetamol, 25 mg de cafeína y 5 mg de hidrocloreto de fenilefrina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 0.2 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula del número 1 con cuerpo blanco y tapa amarilla llena de polvo de blanco a amarillo

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los síntomas del resfriado y de la gripe incluyendo fiebre, dolor, dolor de garganta y congestión nasal en adultos y niños mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

El paracetamol debe ser utilizado a la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. No se debe exceder la dosis máxima diaria.

Posología

Adultos

2 cápsulas hasta 4 veces al día según se requiera. La dosis máxima no debe exceder las 8 cápsulas en 24 horas, con al menos 4 horas entre tomas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La experiencia indica que la dosis normal de paracetamol en adultos suele ser adecuada. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada frágiles e inmóviles o en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal o hepática, puede ser apropiada una reducción en la cantidad o frecuencia de dosificación (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Este medicamento está contraindicado en insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). El paracetamol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En consecuencia, puede ser necesaria una dosis reducida y/o un intervalo posológico prolongado de este medicamento (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Paracetamol debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. En consecuencia, podría ser necesaria una reducción de la dosis o prolongación del intervalo de dosificación (ver sección 4.4).

Adultos y pacientes de edad avanzada con condiciones especiales

La dosis máxima diaria de paracetamol no debe exceder los 60 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 g por día) en las siguientes situaciones, a menos que lo indique un médico (ver sección 4.4):

- Peso inferior a 50 kg
- Deshidratación
- Desnutrición
- Alcoholismo crónico

Población pediátrica

Niños de 12 a 18 años

2 cápsulas hasta 3 veces al día según se requiera. La dosis máxima no debe exceder las 6 cápsulas en 24 horas, con al menos 4 horas entre tomas.

Niños menores de 12 años

No debe utilizarse Grippostad con paracetamol/cafeína cápsulas duras en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Vía oral.

Grippostad con paracetamol/cafeína cápsulas duras debe utilizarse únicamente durante el día, dado que contiene cafeína que puede provocar insomnio (ver sección 4.8).

Duración del tratamiento

Grippostad con paracetamol/cafeína cápsulas duras no debe tomarse durante más de 3 días sin consejo médico.

Este producto no debe utilizarse durante periodos mayores o a dosis mayores sin consultar a un médico (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Feocromocitoma.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipertensión.
- Hipertiroidismo.
- Diabetes.
- Enfermedad cardíaca.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, medicamentos beta-bloqueantes o inhibidores de la MAO (en las últimas 2 semanas), ver sección 4.5.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deben consultar con el médico antes de utilizar el medicamento los pacientes con las siguientes condiciones (ver sección 4.2 cuando sea relevante):

- Hipertrofia de la próstata.
- Enfermedad vascular oclusiva (p.ej. fenómeno de Raynaud)
- Enfermedad cardiovascular.
- Deshidratación
- Malnutrición crónica
- Depleción de glutatión debido a deficiencias metabólicas
- Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Anemia hemolítica
- Edad avanzada

No debe utilizarse el medicamento en pacientes que utilicen otros simpaticomiméticos (como descongestivos, inhibidores del apetito y psico-estimulantes del tipo anfetaminas) (ver sección 4.5).

Debe evitarse una ingesta excesiva de cafeína (p.ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) mientras se utiliza este medicamento.

Debe tenerse precaución en pacientes con un consumo excesivo crónico de alcohol.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, incluidos casos mortales, en pacientes que toman paracetamol en dosis dentro del rango terapéutico. Estos casos se notificaron en pacientes con uno o más factores de riesgo de hepatotoxicidad, incluido bajo peso corporal (<50 kg), insuficiencia renal y hepática, alcoholismo crónico, ingesta concomitante de fármacos hepatotóxicos y desnutrición aguda y crónica (reservas bajas de glutatión hepático). El riesgo de sobredosis es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. El paracetamol debe administrarse con precaución a pacientes con estos factores de riesgo. También se recomienda precaución en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que inducen las enzimas hepáticas y en condiciones que pueden predisponer a la deficiencia de glutatión (ver secciones 4.2 y 4.9). Las dosis de paracetamol deben revisarse a intervalos clínicamente apropiados y los pacientes deben ser monitoreados por la aparición de nuevos factores de riesgo de hepatotoxicidad, que pueden justificar un ajuste de la dosis.

Para evitar el riesgo de sobredosis, no debe utilizarse ningún otro medicamento que contenga paracetamol concomitantemente.

La ingesta de múltiples dosis diarias en una sola administración puede provocar daños hepáticos graves y potencialmente fatales; en tal caso, se debe buscar asistencia médica de inmediato.

Se desaconseja el uso prolongado o frecuente. En general, los medicamentos que contienen paracetamol deben tomarse solo durante unos días sin la supervisión de un médico o dentista y no en dosis altas.

- No debe excederse la dosis recomendada.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
En caso de fiebres elevadas, signos de una infección secundaria o duración de los síntomas durante más de 3 días, se recomienda consultar al médico.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Se han descrito casos de acidosis metabólica de alto desequilibrio aniónico (HAGMA) debido a acidosis piroglutámica en pacientes con enfermedades graves como insuficiencia renal grave y, sepsis, o en pacientes con desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéutica durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. En caso de sospecha de HAGMA por acidosis piroglutámica, se recomienda la rápida interrupción 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 la HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mml de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, esencialmente exento de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los medicamentos inductores enzimáticos pueden aumentar el daño hepático, al igual que el consumo excesivo de alcohol. Las sustancias que han demostrado retrasar la tasa de vaciado gástrico (como la propantelina y los analgésicos narcóticos petidina, pentazocina y ciertos alimentos, especialmente carbohidratos) en consecuencia reducen la tasa de absorción de paracetamol. Del mismo modo, los fármacos que promueven el vaciado gástrico tales como la metoclopramida y la domperidona pueden aumentar la velocidad de absorción de paracetamol. La colestiramina reduce la absorción de paracetamol. Se considera poco relevante el significado clínico de estas interacciones en el uso agudo y en el régimen de dosificación propuesto.

Se recomienda consultar con el médico antes de empezar a tomar Grippostad con paracetamol/cafeína cápsulas duras en combinación con los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la monoamino oxidasa (incluyendo moclobemida): la interacción entre aminas simpaticomiméticas como la fenilefrina y inhibidores de la monoamino oxidasa puede dar lugar a hipertensión (ver contraindicaciones).
- Aminas simpaticomiméticas: el uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede incrementar el riesgo de sufrir efectos adversos cardiovasculares (ver advertencias y precauciones).
- Beta-bloqueantes y otros antihipertensivos: (incluyendo debrisoquina, guanetidina, reserpina y metildopa): fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos beta-bloqueantes y antihipertensivos. Puede aumentar el riesgo de hipertensión y de otros efectos cardiovasculares (ver contraindicaciones).
- Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo amitriptilina): en combinación con fenilefrina, se puede ver incrementado el riesgo de sufrir efectos adversos cardiovasculares (ver contraindicaciones).
- Digoxina y glucósidos cardíacos: el uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede incrementar el riesgo de sufrir arritmias o un ataque al corazón.
- Alcaloides ergóticos (ergotamina y metilsergida): se incrementa el riesgo de padecer ergotismo.
- Warfarina y otras cumarinas: el efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede verse incrementado por un uso diario prolongado y regular de paracetamol, con un mayor riesgo de hemorragia. Dosis ocasionales no tienen ningún efecto significativo.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No está recomendado el uso de este medicamento durante el embarazo debido a su contenido en cafeína y fenilefrina.

Existe un incremento potencial del riesgo de que el niño nazca con bajo peso y de aborto espontáneo asociado al consumo de cafeína durante el embarazo.

Paracetamol

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.

Lactancia

Este medicamento no debería utilizarse durante la lactancia sin recomendación médica.

La cafeína en la leche materna puede tener un efecto estimulante en los bebés lactantes.

La fenilefrina puede ser excretada en la leche materna.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas es pequeña o moderada. Especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, al cambiar la medicación y en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. En esta sección, las frecuencias de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla resumen de las reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos de sistema inmunitario

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (angioedema, disnea, sudoración, náuseas, hipotensión hasta shock), anafilaxis. Reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupciones en la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: cansancio, dolor de cabeza, mareo, insomnio, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, inquietud y excitabilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuencia no conocida: acidosis metabólica de alto desequilibrio aniónico.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: empeoramiento de un glaucoma de ángulo estrecho pre-existente, midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable que ocurra en aquellos casos de glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: hipertensión, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: boca seca, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.

Trastornos hepato-biliares

Muy raro: disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: Se han notificado casos muy raros de reacciones graves en la piel.

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas (por ejemplo erupción, urticaria, dermatitis alérgica). Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad – incluyendo sensibilidad cruzada con otros simpaticomiméticos.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: disfunción renal, disuria, retención urinaria. Esto es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto urinario, como hipertrofia prostática.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acidosis metabólica por alto desequilibrio aniónico

Se han observado casos de acidosis metabólica de alto desequilibrio aniónico debido a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). La acidosis piroglutámica puede producirse como consecuencia de niveles bajos de glutatión en estos pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Paracetamol

Síntomas

La sobredosis de paracetamol puede resultar en daño hepático que puede ser fatal.

Los síntomas generalmente aparecen dentro de las primeras 24 horas y pueden comprender: náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal, o los pacientes pueden ser asintomáticos.

Simultáneamente se observan niveles aumentados de transaminasas hepáticas (AST, ALT), lactato deshidrogenasa y bilirrubina junto con niveles aumentados de protrombina que pueden aparecer de 12 a 48 horas después de la administración.

Es probable que se produzca daño hepático en pacientes que han tomado una cantidad de paracetamol superior a la recomendada. Se considera que cantidades excesivas de metabolitos tóxicos se unen de forma irreversible al tejido hepático.

Algunos pacientes pueden tener un mayor riesgo de daño hepático debido a la toxicidad del paracetamol. Los factores de riesgo incluyen:

- Pacientes con enfermedad hepática
- Pacientes de edad avanzada
- Niños pequeños
- Pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros fármacos que inducen las enzimas hepáticas.
- Pacientes que consumen etanol regularmente en cantidades superiores a las recomendadas.
- Pacientes con depleción de glutatión, p. ej. trastornos de la alimentación, fibrosis quística, infección por VIH, inanición, caquexia

Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. También puede desarrollarse insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda. También han sido notificados arritmias cardíacas y pancreatitis.

Tratamiento

Procedimiento de emergencia

Traslado inmediato al hospital.

Muestreo de sangre para determinar la concentración plasmática inicial de paracetamol. En el caso de una sola sobredosis aguda, la concentración plasmática de paracetamol debe medirse 4 horas después de la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado si la sobredosis de paracetamol se ha ingerido durante la hora anterior.

El antídoto N-acetilcisteína debe administrarse lo antes posible de acuerdo con las guías de tratamiento nacionales.

Debe implementarse un tratamiento sintomático.

Cafeína

Síntomas

Una sobredosis de cafeína puede dar lugar a dolor epigástrico, vómitos, diuresis, taquicardia o arritmia cardíaca, estimulación del SNC (insomnio, inquietud, excitación, agitación, nerviosismo, temblores y convulsiones).

Debe tenerse en cuenta que para que se produzcan síntomas clínicamente significativos de sobredosis de cafeína con este medicamento, la cantidad ingerida sería asociada a toxicidad hepática grave relacionada con paracetamol.

Tratamiento

No se dispone de un antídoto específico, pero se pueden aplicar medidas de soporte.

Fenilefrina

Síntomas

En la sobredosis de fenilefrina los síntomas que se producen son los enumerados en las reacciones adversas. Otros síntomas que se pueden producir son hipertensión y una posible bradicardia refleja. En los casos graves se puede producir confusión, alucinaciones, convulsiones y arritmias. Sin embargo, la cantidad necesaria de fenilefrina para producir toxicidad grave es mayor que la necesaria para causar toxicidad hepática relacionada con paracetamol.

Tratamiento

El tratamiento debe de ser el apropiado para tratar la clínica. En caso de hipertensión severa puede ser necesario tratamiento con medicamentos alfa-bloquantes, como la fentolamina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros preparados combinados para el resfriado, combinaciones con paracetamol.
Código ATC: R05XA01

Paracetamol

Efecto analgésico: El paracetamol es más eficaz en el alivio del dolor de baja intensidad de origen no visceral. No tiene efectos antiinflamatorios.

Efecto antipirético: El efecto antipirético del paracetamol se produce por un mecanismo similar al de los salicilatos. El paracetamol reduce la temperatura corporal en pacientes con fiebre, pero rara vez baja la temperatura normal del cuerpo. El fármaco actúa sobre el hipotálamo; se produce un incremento de la disipación de calor como resultado de la vasodilatación y del aumento del flujo sanguíneo periférico. El paracetamol reduce la fiebre mediante la inhibición de la acción de pirógenos endógenos en los centros de regulación de calor hipotalámicos.

Fenilefrina

La fenilefrina es un estimulante de los receptores alfa-adrenérgicos, con poco efecto sobre los receptores beta-adrenérgicos del corazón. Los descongestionantes nasales adrenérgicos actúan mediante la estimulación de los receptores vasculares alfa-adrenérgicos del músculo liso. Así se consigue la constricción de las arteriolas de la mucosa nasal dilatadas y una reducción del flujo sanguíneo en inflamación, área edematosa. También mejora la función de la trompa de Eustaquio.

Cafeína

La cafeína potencia el potencial terapéutico del paracetamol. Se ha observado una ligera influencia positiva de la cafeína sobre la absorción del paracetamol: la cafeína incrementa el AUC y la C_{max} del paracetamol en un 29% y un 15% respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Paracetamol

Paracetamol

es absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando los niveles plasmáticos máximos entre los 40 y los 60 minutos. La administración oral muestra una biodisponibilidad absoluta del 60-70%. El área bajo la curva de concentración frente al tiempo aumenta proporcionalmente con la dosis, lo que indica la linealidad de la farmacocinética.

Fenilefrina

Fenilefrina se absorbe después de la administración oral, sin embargo, su biodisponibilidad es sólo del 38% debido al metabolismo de primer paso. Las concentraciones de fenilefrina aumentan linealmente con un aumento de la dosis. El índice de acumulación es de 1.6 para fenilefrina después de la toma de dosis repetida.

Cafeína

Cafeína se absorbe rápidamente tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de cafeína se alcanzan en 1 hora. Con el aumento de las dosis aumentan de manera desproporcionada las AUC, indicando una cinética no lineal. La cafeína presenta una farmacocinética dosis-dependiente.

Distribución y unión a proteínas

Paracetamol

Paracetamol se distribuye rápidamente y de manera uniforme en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Alrededor del 25% de paracetamol en la sangre se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es del orden de magnitud de 1 l/kg en varias especies. Paracetamol se transfiere a través de la placenta con una relación de extracción de 0.12. Paracetamol pasa rápidamente a la leche de las madres lactantes.

Fenilefrina

El volumen de distribución durante el estado estacionario, sin embargo (184-543 l), excedió considerablemente el peso corporal, lo que indica almacenamiento en varios compartimentos. No existen datos sobre el grado de unión a proteínas. La penetración en el cerebro parece ser mínima y la sustancia no parece ser excretada de forma importante en leche materna.

Cafeína

Las metilxantinas de la cafeína se distribuyen en todos los compartimentos corporales; atraviesan la placenta y pasan a la leche materna. El volumen aparente de distribución es de 0.4-0.6 l/kg. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas de teofilina es de aproximadamente el 60%.

Metabolismo y excreción

Paracetamol

Paracetamol es eliminado casi completamente del cuerpo por biotransformación. El paracetamol se metaboliza por sistemas enzimáticos microsomales en el hígado. Cerca del 80-85% del paracetamol en el cuerpo experimenta conjugación, principalmente con el ácido glucurónico y en menor medida con el ácido sulfúrico. Una pequeña cantidad de paracetamol también se conjuga con cisteína. Una pequeña cantidad de paracetamol también se desacetila. Cuando hay una deficiencia en el glutatión, se genera un metabolito hepatotóxico, N-acetil-p-benzoquinoneimina. El paracetamol se excreta en orina principalmente como glucurónido de paracetamol con pequeñas cantidades de sulfato de paracetamol, mercaptato y fármaco inalterado. Aproximadamente el 85% de la dosis de paracetamol se excreta en la orina como paracetamol libre y conjugado. Paracetamol tiene una vida media plasmática de 1,25 a 3 horas.

Fenilefrina

Fenilefrina sufre una extensa biotransformación en la pared intestinal y en el hígado, que justifica que la biodisponibilidad sea de sólo el 38% después de la administración oral. Las principales vías de metabolismo son conjugación con sulfato, que tiene lugar en gran medida en la pared intestinal y desaminación oxidativa por la monoamino oxidasa. También experimenta glucuronidación. Tanto la fenilefrina inalterada como sus metabolitos se excretan casi en su totalidad por la orina. Sólo una pequeña cantidad de fenilefrina se excreta inalterada, un 2,6% después de la administración oral. La vida media de eliminación de fenilefrina varía entre 2,1 y 3,4 h

Cafeína

Las metilxantinas de la cafeína son eliminadas principalmente por metabolismo hepático. Sólo el 5% de la cafeína administrada se excreta inalterada por la orina. La cafeína se metaboliza en el hombre por desmetilación de 1- y 7-metilxantina, 1,7-dimetilxantina y ácido 1,3-dimetilurico y por oxidación en la posición 8. La vía principal en el hombre procede a través de la formación de paraxantina (1,7-dimetilxantina), que da lugar al principal metabolito urinario, 1-metilxantina, ácido 1-methyluric y un derivado de uracilo acetilado. Al menos cuatro isoformas de CYP humanos están involucrados en el metabolismo de la cafeína. El porcentaje de cafeína que se excreta sin cambios en la orina es bajo, 1,2-3,0%. La semivida de eliminación está en el intervalo de 1 a 4 h en varias especies.

Cinética en pacientes con la función renal/hepática alterada

Paracetamol

Se observó un deterioro en la eliminación del paracetamol en pacientes con hepatitis, mientras que las concentraciones plasmáticas máximas no se vieron afectadas. Los metabolitos de conjugación del paracetamol con sulfato y con glucurónido se acumulan sustancialmente en los pacientes con insuficiencia renal.

Fenilefrina

No hay datos disponibles de la cinética en insuficiencia renal. Sin embargo, dado que sólo el 16% de la dosis de fenilefrina se excreta sin cambios en orina dentro de las 24 horas, es probable que una disminución de la función renal disminuya significativamente su aclaramiento, prolongando así la vida media y dando lugar a efectos adversos relacionados. Debido a que la mayor parte de la fenilefrina es metabolizada en la pared intestinal y una fracción menor en el hígado, es poco probable que se observen cambios importantes en la insuficiencia hepática.

Cafeína

La disposición de la cafeína no se altera significativamente por cirrosis hepática.

Cinética en pacientes de edad avanzada

Paracetamol

La concentración plasmática de paracetamol no se vió afectada por la edad. Los metabolitos de paracetamol por conjugación con sulfato y glucurónido se acumulan en niveles muy bajos en los controles realizados en personas de edad avanzada. El promedio de la vida media de eliminación es de 2.7 horas y no estaba relacionado con la edad o el sexo. El volumen de distribución disminuyó con la edad en ambos sexos. El aclaramiento de paracetamol tendió a declinar con la edad en ambos sexos, pero las diferencias presentaron poca significación.

Fenilefrina

Se encuentran disponibles datos mínimos sobre la cinética de la fenilefrina en ancianos. En un estudio, la vida media observada de 8,1 horas fue aproximadamente un 45% mayor en los ancianos y el volumen aparente de distribución fue aproximadamente un 25% superior. A pesar de que los niños usan descongestionantes orales, no hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica. Sin embargo, la eliminación renal puede verse comprometida en niños muy pequeños.

Cafeína

Comparando la farmacocinética de la cafeína de los hombres sanos jóvenes con los ancianos, el tiempo en alcanzar la concentración máxima, la concentración máxima y el porcentaje de la dosis peroral disponible sistémicamente, fueron prácticamente idénticas en ambos grupos de edad. Las vidas medias de eliminación oscilaron entre 2,27 y 9,87 horas. El volumen medio de distribución fue significativamente menor en los sujetos de edad avanzada.

La **combinación de paracetamol, cafeína y fenilefrina** es aprobado tanto por las características farmacocinéticas comparables de las sustancias como por el aumento de la eficacia farmacodinámica de la

combinación, se complementan entre sí. La interacción potencial de la combinación parece ser bajo. No hay evidencia disponible que afirme un mayor riesgo toxicológico de la combinación, además de los efectos de los principios activos de manera individual, excepto un aumento de la respuesta farmacodinámica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En la literatura, los datos de seguridad preclínicos sobre estos principios activos no han revelado ningún hecho de relevancia para la dosis recomendada y el uso del producto, que no se hayan mencionado ya en esta Ficha técnica.

Paracetamol

La toxicidad del paracetamol ha sido ampliamente estudiada en numerosas especies animales. Los estudios preclínicos en ratas y ratones han indicado una sola dosis DL50 oral de 3.7 g/kg y 338 mg/kg, respectivamente. Toxicidad crónica en estas especies en grandes múltiplos de la dosis terapéutica humana se manifiesta con degeneración y necrosis hepática, renal y tejido linfóide, y alteración en los recuentos sanguíneos. Los metabolitos que se cree que son los responsables de estos efectos también se han demostrado en el hombre. El paracetamol no debe, por lo tanto, ser tomado durante largos períodos de tiempo y en dosis excesivas. A dosis terapéuticas normales, el paracetamol no se asocia a un riesgo genotóxico o carcinogénico. No hay evidencias de embrión o feto-toxicidad de paracetamol en estudios con animales. No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Ingredientes de la cobertura de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)
Hierro oxidado amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster de OPA/Alu/PVC-glassine paper/Alu/PVC/PVAC: 3 años.
Blíster de PVC/PVDC / Aluminio: 21 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a más de 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Blíster de OPA/Alu/PVC-glassine paper/Alu/PVC/PVAC

- Blíster de PVC-PVDC / Aluminio

Los blisters se acondicionan en cajas de cartón.

Tamaño de envase de 10, 12, 20 y 24 cápsulas.

Puede que no todos los tamaños de envase esten comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou 5

08960 Sant Just Dervern

info@stada.es

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024