

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cinfatós complex

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml contienen:

Paracetamol.....250 mg

Dextrometorfano (como hidrobromuro).....10 mg

Pseudoefedrina (como hidrocloreuro).....30 mg

Excipientes: cada 5 ml contienen 5,2 mg de sodio (36 mg como citrato sódico (E-331), 9 mg como parahidroxibenzoato de metilo(E-218) y 1 mg como parahidroxibenzoato de propilo(E-216)), 9 mg de aspartamo (E-951), 300 mg de glicerol y 3000 mg de maltitol (E-965).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Se presenta como una suspensión homogénea de color blanco marfil y olor a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos gripales y resfriado común que cursen con dolor leve o moderado, fiebre, tos improductiva - irritativa y nerviosa -, congestión y secreciones nasales.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral

Adultos y mayores de 12 años: una medida de 10 ml cada 6-8 horas.

No sobrepasar las dosis indicadas, salvo prescripción médica.

- *Pacientes con insuficiencia renal, (ver sección 4.4): no se necesita un ajuste de dosis unitaria en pacientes con enfermedad renal crónica, pero se recomienda espaciar el intervalo entre tomas según el siguiente esquema:*

- insuficiencia renal leve (CL_r >50 ml/min) : incrementar el intervalo entre tomas a 4 horas.
- insuficiencia renal moderado (CL_r de 10-50 ml/min): incrementar el intervalo entre tomas a 6 horas.
- insuficiencia renal grave (CL_r > 10 ml/min) incrementar el intervalo entre tomas a 8 horas. (ref. 2)

- Pacientes con insuficiencia hepática, (ver sección 4.4 y 4.8): No se dispone de información de ajuste de dosis en enfermos con enfermedad hepática. Pero se debe utilizar con precaución. Dosis bajas genralmente son bien toleradas en insuficiencias hepáticas/ cirrosis.
- Mayores de 65: No es necesario un ajuste de dosis

La toma concomitante de paracetamol y alimentos el tiempo de absorción de paracetamol aumenta, debido a que los alimentos disminuye la motilidad y el tiempo de transito gastrointestinal. Para un alivio rápido del dolor, tomar el medicamento sin comida, especialmente si ésta presenta un alto contenido en carbohidratos

Si los síntomas empeoran, o si persisten más de 5 días, o se acompañan de fiebre alta, erupciones en piel o dolor de cabeza persistente, deberá evaluarse la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, al dextrometorfano, a la pseudoefedrina o a alguno de los excipientes.
- Tos asmática.
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria.
- Enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).
- Tratamiento con IMAO (ver sección 4.5).
- Hipertensión grave o enfermedad coronaria o arterial grave.
- Hipertiroidismo.
- Colitis ulcerosa.
- Embarazo o lactancia (ver sección 4.6).
- Glaucoma.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a su contenido en paracetamol:

la utilización de este medicamento 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 de paracetamol al día.

Se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al *ácido acetilsalicílico*, debido a que

se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.

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.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g. No se debe utilizar en caso de insuficiencia hepática crónica (ver sección 4.3).

Debido a su contenido en dextrometorfano:

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

No administrar a 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.

Se han notificado casos de abuso con el dextrometorfano, particularmente por parte de adolescentes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver sección 4.9)

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

Debido a su contenido en pseudoefedrina:

no debe administrarse con otros productos que contengan descongestivos nasales.

Si durante el tratamiento se presenta diarrea o colitis, se suspenderá inmediatamente la administración de este medicamento y se valorará la situación clínica del paciente (ver sección 4.8).

Se recomienda administrar con precaución, evaluando la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

- Diabetes mellitus (puede aumentar la concentración de glucosa en sangre).
- Enfermedades cardiovasculares.
- Feocromocitoma.
- Hipertensión ocular.

- Hipertrofia prostática y obstrucción del cuello vesical (puede precipitar la retención de orina).
- Obstrucción pilórica.
- Úlcera péptica estenosante.

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

Insuficiencia hepática: no hay estudios específicos con esta especialidad, por lo que se recomienda evaluar la relación beneficio/riesgo y administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: no hay estudios específicos con esta especialidad, por lo que se recomienda evaluar la relación beneficio/riesgo y administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Población pediátrica: No administrar a niños menores de 12 años salvo mejor criterio médico

Personas de edad avanzada: Debe administrarse con precaución en personas de edad avanzada, ya que estos pueden ser más sensibles a padecer efectos adversos (ver sección 4.8), incluso a las dosis habituales para adultos.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E-951) que es una fuente de fenilalanina.

Este medicamento contiene maltitol (E-965). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol (E-422)

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y de propilo (E-216). Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este medicamento contiene 5,2 mg de sodio por 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

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

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- 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.
- Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- 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.
- Carbón activado: disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis
- Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- 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, β -bloqueantes: 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.
- Rifampicina: aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Zidovudina: aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

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 monoaminooxidasa (IMAO) incluyendo pargilina y procarbazona, moclobemida, selegilina, tranilcipromina, isoniazida y linezolid; Antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina o paroxetina u otros fármacos serotoninérgicos

como bupropión o sibutramina: 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.

- 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.
- 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 naranja amarga, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

Interacciones debidas a pseudoefedrina:

- Acidificantes urinarios (cloruro de amonio): hay estudios en los que se ha observado disminución de la semivida de eliminación de la pseudoefedrina con posible disminución de su acción y toxicidad
- Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos): hay estudios en los que se ha observado aumento de la semivida de eliminación de la pseudoefedrina con posible potenciación de su acción y toxicidad
- Alcaloides de la rauwolfia: el uso simultáneo puede inhibir la acción de la pseudoefedrina al agotar las reservas de catecolaminas
- Anestésicos por inhalación: la pseudoefedrina puede interactuar con los anestésicos por inhalación, aumentando el riesgo de arritmias graves
- Antihipertensivos o diuréticos usados como antihipertensivos: la pseudoefedrina puede interactuar con algunos (betabloqueantes, metildopa, reserpina, guanetidina) con posible disminución de la acción del efecto antihipertensivo, se recomienda monitorización del paciente para confirmar que se obtiene el efecto deseado
- Antidepresivos tricíclicos: potencian los efectos vasopresores de la pseudoefedrina pudiendo provocar crisis hipertensivas. La pseudoefedrina y otros simpaticomiméticos deben utilizarse con precaución en pacientes que están tomando antidepresivos tricíclicos
- Bloqueantes beta-adrenérgicos: el uso simultáneo con bloqueantes beta-adrenérgicos, puede dar lugar a una inhibición de la acción terapéutica de éstos, por lo que se requiere una monitorización cardiaca y de la tensión arterial rigurosa, debido al riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardiaco
- Estimulantes del SNC (anfetaminas, xantinas): el uso concomitante con pseudoefedrina puede producir estimulación aditiva del SNC que puede ser excesiva y causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio o convulsiones o arritmias cardíacas; se recomienda observación clínica del paciente
- Glucósidos digitálicos: el uso concomitante con pseudoefedrina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas
- Hormonas tiroideas: el uso concomitante con pseudoefedrina puede aumentar los efectos tanto de las hormonas tiroideas como de la pseudoefedrina; las hormonas tiroideas potencian el riesgo de insuficiencia coronaria cuando se administran simpaticomiméticos a pacientes con cardiopatía arterial coronaria; se aconseja ajustar la dosificación

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): se debe evitar la administración conjunta de este medicamento e incluso en los 15 días posteriores a la finalización del tratamiento con IMAO (antidepresores como tranilcipromina, moclobemida, para la enfermedad del Parkinson como selegilina, anticancerosos como procarbazona, o antiinfecciosos como linezolid) ya que el uso concomitante puede prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de la pseudoefedrina debido a la liberación de catecolaminas, dando lugar a dolores de cabeza, arritmias cardíacas, vómitos o crisis hipertensivas e hiperpiréticas repentinas e intensas
 - Levodopa: el uso concomitante con pseudoefedrina puede incrementar la posibilidad de arritmias cardíacas
 - Nitratos: el uso concomitante con pseudoefedrina puede reducir los efectos antianginosos de estos medicamentos
 - Otros simpaticomiméticos: además de un posible aumento de la estimulación del SNC, el uso concomitante puede potenciar los efectos de la pseudoefedrina.
- **Cocaína:** además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

Interferencias con pruebas analíticas:

Debido a su contenido en 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.

4.6 Embarazo y lactancia

EMBARAZO

Paracetamol: No se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, aunque no se han descrito problemas en humanos

Dextrometorfano: no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos.

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

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

No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas. Cinfatós complex, no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA

Paracetamol: No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µ moles/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.

Dextrometorfano: No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna, por lo tanto no se recomienda la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia.

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

Cinfatós complex no debe usarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cinfatós complex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Este medicamento puede provocar somnolencia y sedación. Se evitará realizar actividades que requieran gran atención, como conducir automóviles o manejar maquinaria que pueda ser peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

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

Reacciones adversas relacionadas con el paracetamol:

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis, neutropenia y, anemia hemolítica, especialmente con la administración prolongada y a altas dosis
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* asma y neumonía.

- *Trastornos renales y urinarios*: el uso excesivo de analgésicos, incluyendo el paracetamol, puede provocar nefropatía que a su vez puede evolucionar a un cuadro de insuficiencia renal grave, piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: prurito, exantema, dermatitis alérgica
- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*: hipoglucemia
- *Trastornos del sistema inmunológico*: edema de laringe, angioedema y reacciones anafilactoides.
- *Trastornos hepato biliares*: aumento de transaminasas (ALT y AST), hepatotoxicidad (ictericia). Se puede producir hepatotoxicidad por la ingesta de 1 dosis tóxica o varias tomas de dosis excesivas de paracetamol.

Durante el periodo de utilización de *dextrometorfano* se han notificado las siguientes reacciones adversas con una frecuencia no conocida:

- *Trastornos del sistema nervioso*: somnolencia, mareo y muy raras veces confusión mental.
- *Trastornos gastrointestinales*: ocasionalmente náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

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

- *Trastornos cardíacos*: taquicardia, palpitaciones, bradicardia, arritmias y disnea. Se producen más frecuentemente a dosis altas y en caso de producirse necesitan atención médica
- *Trastornos del sistema nervioso*: síntomas de excitación del sistema nervioso central, incluidos trastornos del sueño, desasosiego, mareos, vértigos, dolor de cabeza. Se producen más frecuentemente a dosis altas y en caso de producirse necesitan atención médica: convulsiones, alucinaciones
- *Trastornos oculares*: blefaroespanto, fotofobia y lagrimeo
- *Trastornos gastrointestinales*: vómitos, náuseas. Se han presentado casos de colitis isquémica a los 5 – 7 días de comenzar el tratamiento con pseudoefedrina
- *Trastornos renales y urinarios*: retención urinaria en hombres, dolor o dificultad para orinar
- *Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos*: erupciones exantemáticas con o sin irritación, dermatitis y urticaria
- *Trastornos generales*: temblor, palidez, debilidad e incremento de la sudoración.

4.9 Sobredosis

Paracetamol:

La sintomatología por sobredosis debida a paracetamol incluye confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo, irritabilidad, mareos, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.

En los niños, estados de sopor, o alteraciones en la forma de andar.

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

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

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

FASE I (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;

FASE II (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina

FASE III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST

FASE IV (7-8 días): recuperación

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

En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

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

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

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

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

1. Adultos

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

al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas

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

2. Niños

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

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

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

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

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

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

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

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

Dextrometorfano:

Los signos de sobredosificación se manifiestan con confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo o irritabilidad.

La ingestión accidental de dosis muy altas, puede producir en la población pediátrica un estado de sopor o letargo, alucinaciones, histeria, edema facial, excitabilidad, náuseas, vómitos o alteraciones en la forma de andar. Estos efectos desaparecen mediante la inducción del vómito y el lavado gástrico.

En caso de depresión respiratoria, administrar *naloxona* y asistencia respiratoria.

Si se producen convulsiones, administrar benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, en función de la edad.

Excepcionalmente se han notificado casos de abuso con este medicamento, particularmente por parte de adolescentes con graves efectos adversos, como taquicardia, letargo, hipertensión o hipotensión, midriasis, agitación, vértigo, molestias gastrointestinales, alucinaciones, habla farfullante, nistagmo, fiebre, taquipnea, daño cerebral, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, pérdida de conciencia, arritmias y muerte.

Pseudoefedrina:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

- Grupo farmacoterapéutico: sistema respiratorio; otros preparados combinados para el resfriado.

- Código ATC: R05DA20.

Paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente es capaz de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

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.

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.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral la biodisponibilidad del paracetamol es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. La velocidad y el grado de absorción por vía rectal dependerán de la composición de la base del supositorio. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%.

El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Dextrometorfano:

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la C_{max} a las 2 horas. Los

efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.

Sufre un intenso metabolismo en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 y CYP 3 A4 del citocromo P-450, formándose derivados desmetilados como el dextrometorfano, que presenta cierta actividad.

El dextrometorfano se elimina por metabolismo y posterior excreción en orina, fundamentalmente en forma de metabolitos y pequeñas cantidades de dextrometorfano inalterado. Su semivida de eliminación es de 11 horas.

Farmacocinética en situaciones especiales:

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.

Pseudoefedrina:

La pseudoefedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15-30 minutos, manteniendo su efecto descongestivo durante 3-4 horas en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Los efectos pueden prolongarse hasta 12 horas tras la administración de 120 mg por vía oral en formas de liberación prolongada. Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan a la absorción.

Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un Vd entre 2,64 y 3,51 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0.5% de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.

La pseudoefedrina se metaboliza por N-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al 1%, dando lugar al metabolito nor-pseudoefedrina.

Tanto la pseudoefedrina como su metabolito hepático se eliminan por orina, con un 55-96% de la pseudoefedrina inalterada. La eliminación de la pseudoefedrina es pH dependiente, y se acelera en orina ácida. La semivida de eliminación es de 3-6 horas (pH = 5) o de 9-16 horas (pH = 8). El Cl es de 7,3-7,6 ml/minuto/kg.

Farmacocinética de pseudoefedrina en situaciones especiales:

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Datos de estudios in vitro y en animales indican que pequeñas cantidades de paracetamol se metabolizan por el citocromo P 450 a un metabolito intermedio (N- acetil-p-benzoquinonaimina, N-acetilimidoquinona, NAPQI) que posteriormente se metaboliza vía conjugación con glutatión y finalmente se excreta en orina como un ácido mercaptúrico. Se sugiere que este metabolito intermedio es responsable de la necrosis inducida por paracetamol y que altas dosis de paracetamol puede producir una depleción del glutatión por lo que se disminuye la inactivación del metabolito toxico. (ref. 3).

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.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Maltitol (E-965), glicerol (E-422), citrato sódico (E-331), ácido cítrico monohidrato (E-330), hipromelosa, goma xantán, parahidroxibenzoato de metilo (E-218), aspartamo (E-951), glicirrinato amónico, parahidroxibenzoato de propilo (E-216), aroma de naranja, aroma de zumo de naranja, aroma masking y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio hidrolítico clase III de color topacio provisto de cápsula cilíndrica de aluminio blanco barnizado en el interior con cierre de espuma de polietileno de baja densidad.

Cada envase contiene 125 ml de suspensión oral e incluye un vaso dosificador graduado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.
31620 HUARTE-PAMPLONA. (Navarra)
ESPAÑA.

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2011