

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GripaNait Jarabe

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Composición por 1 ml:

#### Principios activos

- Paracetamol ..... 20 mg
- Dextrometorfano hidrobromuro..... 0,5 mg
- Doxilamina succinato 0,25 mg

#### Excipiente(s) con efecto conocido

- Sacarosa..... 275 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

Líquido límpido amarillo, ligeramente viscoso, con un aroma y sabor a manzanilla y miel

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en procesos catarrales y gripales que cursen con dolor, fiebre, congestión nasal y tos inproductiva (tos irritativa, tos nerviosa), para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada en adultos y adolescentes mayores de 12 años: 30 ml medidos con el vaso dosificador adjunto, una vez al día, antes de acostarse.

Si tras 3 días de tratamiento, no se produjese mejoría, o los síntomas persisten, se deberá evaluar la situación clínica del paciente.

- Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a la dosis de paracetamol de este medicamento 600 mg, no está indicado para pacientes con insuficiencia renal según se puede ver en el recuadro adjunto:

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis:

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

#### *Población pediátrica*

GripaNait Jarabe está contraindicado en niños menores de 12 años (ver sección 4.3).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros antihistamínicos, distintos de doxilamina succinato.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Niños menores de 12 años.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Tos asmática (pacientes asmáticos).
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria.
- Tratamiento, concomitante o en las 2 semanas precedentes, con:
  - Antidepresivos IMAO
  - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
  - Bupropión
  - Linezolid
  - Procarbazina
  - Selegilina

(Ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

- Alteración de la función hepática o renal (por ejemplo, como consecuencia del abuso crónico de alcohol, hepatitis). Se recomienda tomar precauciones en la administración de paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con insuficiencia hepática no cirrótica debida al alcohol.
- No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.
- La tos crónica puede ser un síntoma temprano de asma por lo que GripaNait Jarabe no está indicado en caso de tos crónica, especialmente en niños.
- No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia de las vías respiratorias.
- La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que se deberá evitar en el caso de pacientes con dermatitis atópica.
- El principio activo dextrometorfano, es potencialmente adictivo por lo que su uso prolongado puede provocar tolerancia y dependencia mental y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia solo se les administrará este principio activo bajo estricto control médico y por períodos cortos de tiempo.

- Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.
- El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10% de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5.)
- 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)
- Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, evitando tratamientos prolongados, en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor, ...- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- Se recomienda controlar los pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas cuando se les administra paracetamol (reacción cruzada). Aunque dichas reacciones solo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, en algunos casos se pueden producir reacciones graves, especialmente cuando se administran dosis altas de paracetamol. Su uso puede aumentar el riesgo de desarrollar asma en niños y adultos.
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. (Ver sección 4.9)
- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir 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 4 g de paracetamol.
- Epilepsia ya que en ocasiones los antihistamínicos producen cuadros de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones.
- Prolongación del intervalo QT ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo.
- Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.

- Enfermedad cardíaca e hipertensión.
- Bronquitis crónica y enfisema pulmonar.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Retención urinaria.
- Hipertrofia prostática.
- Úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical.
- Los antihistamínicos pueden enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros) por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.
- Los antihistamínicos H<sub>1</sub> podrían agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos.
- Si se produce somnolencia diurna se recomienda adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse. Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. (*Ver sección 4.5*)
- Se debe tener precaución en los mayores de 65 años debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento.

#### *Población pediátrica*

GripaNait Jarabe está contraindicado en niños menores de 12 años (*ver sección 4.3*).

#### Advertencias sobre excipientes

- Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
- Este medicamento contiene 8,25 g de sacarosa por la dosis de adultos de 30 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Potenciación del efecto, pudiendo producir un incremento de los efectos adversos con el uso concomitante de:

- **Depresores del SNC** incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) como **moclobemida** y **tranilcipromina**; **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)** como **fluoxetina** y **paroxetina**; fármacos serotoninérgicos como bupropión (que se ha retirado del mercado por problemas (cardiovasculares) de seguridad) y otros medicamentos inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) como **procarbazona**, **selegilina**, así como el antibacteriano **linezolid**: han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico que incluye: excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del

metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda al paciente que evite la asociación y no debe administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.

- Los **antihipertensivos con efecto sobre el SNC** tales como **guanabenz, clonidina o alfametildopa**, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.
- Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej. **barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos, procarbazona**).
- **Fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolepticos, o fármacos antiespasmódicos atropínicos, disopiramida)**.
- 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.
- El consumo de **alcohol** durante el tratamiento con GripeNait Jarabe (dextrometorfano y doxilamina y paracetamol) puede potenciar el efecto de sus principios activos y aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- No administrar conjuntamente con **zumo de pomelo o de naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

#### Disminución del efecto con el uso concomitante de:

- **Medicamentos que prolonguen el intervalo QT:** varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. **antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolepticos**).
- 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.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- **Resinas de intercambio iónico** (colestiramina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

#### Otras formas de interacción posibles:

- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona) y alcohol:** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a

- sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos **inhibidores del citocromo P-450** (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej. **ciertos diuréticos**).
  - Antiarrítmicos (**amiodarona o quinidina**). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
  - **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, cinacacet, 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.
  - **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.
  - **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. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
  - **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.
  - **Propranolol**: aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
  - **Epinefrina**: no debe utilizarse para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial. Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave. (*Ver sección 4.9*)

#### Interferencias con pruebas analíticas

- El *paracetamol* puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.
- La doxilamina succinato puede interferir con las pruebas cutáneas de alergia que utilizan alérgenos.

Se recomienda suspender el tratamiento con GrippaNait Jarabe al menos tres días antes de comenzar dichas pruebas.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los estudios de teratogenicidad, así como los datos clínicos obtenidos en humanos procedentes de todo el mundo, durante numerosas décadas, no han aportado hasta ahora ninguna evidencia del aumento de riesgo de malformación; no obstante, los estudios disponibles no son suficientes para obtener una evaluación concluyente sobre la seguridad de su uso durante el embarazo, por lo que GrippaNait Jarabe no debe ser administrado durante el embarazo.

##### Lactancia

No se dispone de evidencia suficiente sobre el uso del producto durante la lactancia, por lo que no debe ser administrado durante la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En raras ocasiones durante el tratamiento de GrippaNait Jarabe pueden aparecer somnolencia y mareo leves, que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar máquinas peligrosas. Estos efectos pueden verse aumentados si concomitantemente se toman alcohol o medicamentos que puedan incrementar estos efectos.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

##### ***Debidas a Paracetamol***

##### **a. Informe del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea (hematología), hipoglucemia y dermatitis alérgica.

##### **b. Lista tabulada de reacciones adversas**

<b>Frecuencia</b>		
Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Trastornos vasculares	Hipotensión
	Trastornos hepato biliares	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Malestar
Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica.

	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas graves
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria (sarpullidos) y shock anafiláctico.
Frecuencia no conocida	Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos

### ***Debidas a Dextrometorfano hidrobromuro***

Durante el periodo de utilización de dextrometorfano, se han comunicado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con precisión:

- Trastornos del sistema nervioso:  
Se han comunicado en algunos casos, somnolencia, mareo y vértigo y ocasionalmente, han ocurrido casos de confusión mental y cefalea.
- Trastornos gastrointestinales:  
Se ha comunicado que, en algunos casos, se han producido estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

### ***Debidas a Doxilamina succinato***

#### **a. Informe del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento.

Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos (1% - 9%): boca seca, estreñimiento, visión borrosa, alteración psicomotora, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

#### **b. Lista tabulado de reacciones adversas**

Las reacciones adversas comunicadas en la experiencia post-comercialización se enumeran en orden decreciente dentro de cada rango de frecuencia:

<b>Frecuencia</b>		
Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ ).	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia.
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca, estreñimiento.
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos auditivos	Vértigo



	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria, dificultad en la micción.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Secreción bronquial aumentada.
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico.
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea.
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción
	Trastornos del oído y del laberinto.	Acúfenos
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática
	Trastornos oculares	Diplopía.
Raras ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )	Trastornos psiquiátricos	Agitación (especialmente en niños y ancianos)
	Trastornos del sistema nervioso	Temblor, convulsiones.
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.
Otra reacción adversa con frecuencia desconocida comunicada en la experiencia post-comercialización	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar general

Otras reacciones adversas que han sido descritas en estudios clínicos publicados con doxilamina:

<b>Frecuencia</b>		
Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea
	Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona superior del abdomen, trastornos gastrointestinales
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga
	Trastornos psiquiátricos	Insomnio, nerviosismo
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de relajación
	Trastornos psiquiátricos:	Pesadilla
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Disnea.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

Un frasco de 120 ml de GrippaNait Jarabe contiene 2,4 g de paracetamol, 60 mg de dextrometorfano hidrobromuro y 30 mg de doxilamina succinato.

Debería tenerse siempre en cuenta la posibilidad de poli-intoxicación, por ejemplo cuando se toman numerosas medicinas con intención de suicidarse.

#### Síntomas

##### *Debidos a Paracetamol*

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

La 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 (sudor excesivo), 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 superiores a 120 µg/ml o superiores a 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 músculo cardíaco (miocardio) puede resultar lesionado.

##### *Debidos a Dextrometorfano hidrobromuro*

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

La ingesta accidental de dosis muy altas, puede producir en los niños un estado de sopor o letargo, alucinaciones, histeria, edema facial, excitabilidad, náuseas, vómitos o alteraciones en la forma de andar. El tratamiento es sintomático incluyendo la inducción del vómito y el lavado gástrico.

Excepcionalmente se han notificado casos de abuso con este medicamento, particularmente por parte de adolescentes con graves efectos adversos, como: ansiedad, pánico, pérdida de memoria, 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.

### ***Doxilamina succinato***

- Desde somnolencia hasta coma, a veces excitación y confusión delirante.
- Efectos anticolinérgicos: visión borrosa, glaucoma, estasis intestinal, retención urinaria.
- Cardiovascular: hipotensión, taquicardia o bradicardia, taquiarritmia ventricular, fallo cardiovascular,
- Hipertermia o hipotermia.
- Convulsiones cerebrales
- Complicaciones respiratorias: cianosis, depresión respiratoria, paro respiratorio, aspiración
- Una complicación grave puede ser la rabdomiolisis que ha sido descrita en numerosos casos.

### **Tratamiento de los síntomas**

#### ***Paracetamol***

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

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por *paracetamol*: la *N-acetilcisteína* que se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral.

#### **Vía intravenosa:**

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

#### **Adultos:**

- **Dosis de ataque:** 150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos
- **Dosis de mantenimiento:**
  - a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas
  - b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solución acuosa al 20% de *N-acetilcisteína*; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

#### **Niños:**

Para 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 eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación; disminuye progresivamente a partir de la 8ª 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.

#### Vía oral:

Es preciso administrar el antídoto de *N-acetilcisteína* antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

#### Adultos:

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 se debe diluir 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 1 hora después de la administración, se debe repetir.

Si fuera necesario, el antídoto (diluido con agua) se puede administrar mediante la intubación duodenal.

#### ***Dextrometorfano hidrobromuro***

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

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

#### ***Doxilamina succinato***

- Tras la ingesta de grandes cantidades, en un estado temprano se debe hacer lavado gástrico o inducción de la emesis.
- Los analépticos están contraindicados, ya que como consecuencia de la posible reducción del umbral de convulsiones por doxilamina succinato, hay una tendencia a convulsiones cerebrales.
- No tratar la hipotensión con agentes cardiovasculares tipo-epinefrina, debido al riesgo de potenciación paradójica, sí con fármacos tipo-norepinefrina (por ejemplo, norepinefrina por perfusión) o con amidas angiotensinas. Se deben evitar la utilización de beta-antagonistas, porque incrementan la vasodilatación.
- Los síntomas anticolinérgicos deben ser tratados con fisostigmina salicilato (1 a 2 mg i.v.) (repetir el tratamiento en caso necesario); sin embargo, no está aconsejado el uso rutinario debido a efectos graves indeseados. En el caso de ataques epilépticos repetidos, está indicado el uso de anticonvulsivantes, siempre que la ventilación artificial sea posible, debido al riesgo de depresión respiratoria existente.
- La diuresis forzada presenta una eficacia limitada ya que los antihistamínicos se encuentran sólo en

bajas cantidades en la orina. No obstante, si no puede ser excluida la intoxicación múltiple, hemodiálisis y diálisis peritoneal pueden ser útiles.

Las otras opciones terapéuticas para el tratamiento de intoxicación con paracetamol, dextrometorfano hidrobromuro y doxilamina succinato dependen de la gravedad de la intoxicación, de la etapa y de los síntomas clínicos de la misma, de acuerdo con los procedimientos habituales de la medicina de cuidados intensivos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado.

Código ATC: R05X

#### ***Paracetamol***

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

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.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE<sub>1</sub> en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

#### ***Dextrometorfano hidrobromuro***

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

#### ***Doxilamina succinato***

Doxilamina es un antihistamínico derivado de la etanolamina, con actividad antagonista competitiva, reversible e inespecífica de los receptores de la histamina H<sub>1</sub>. Por lo tanto, reduce la estimulación de los receptores H<sub>1</sub>, lo que conduce, entre otras cosas, a la vasodilatación, al aumento de la permeabilidad de la pared capilar y sensibilización de los receptores del dolor.

Además del bloqueo, los efectos demostrados como mediador del receptor H<sub>1</sub>, doxilamina tiene efectos anticolinérgicos (incluyendo inhibición de la secreción por la mucosa nasal) y sedantes.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *GripaNait Jarabe*

Dado que GripaNait Jarabe debe ser utilizado sólo una vez al día (por la noche antes de acostarse), no se esperan efectos acumulativos de los principios activos a lo largo del periodo de tratamiento previsto de unos pocos días.

La comparación de la biodisponibilidad individual de los principios activos con el producto en su conjunto, no mostró diferencias farmacocinéticas relevantes o interacciones entre sus componentes.

### *Paracetamol*

Por vía oral, la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Se absorbe amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. 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 principalmente en 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. La 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 hidrobromuro*

#### Absorción

Tras la administración oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la  $C_{max}$  alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.

#### Metabolismo

El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYD2D6) 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 mofinanos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfinano), el 3-hidroximorfinano y el 3-metoximorfinano, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrorfano, 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.

### ***Doxilamina succinato***

Tras la administración oral se absorbe casi completamente. El inicio de la acción se produce tras 30 minutos; Se ha registrado alcanzándose una  $C_{max}$  de 99 ng/ml a las 2,4 horas tras la administración de 25 mg por vía oral; la duración de la acción se establece entre 3 a 6 horas.

El metabolismo es principalmente hepático; se han detectado N-desmetildoxilamina, N,N-bidesmetildoxilamina y sus N-acetil conjugados. La semivida de eliminación es de 10,1 horas.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### ***Paracetamol***

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

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (e.j. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

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

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

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

### ***Dextrometorfano hidrobromuro***

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

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

### ***Doxilamina succinato***

Los estudios de toxicidad para doxilamina succinato en ensayos llevados a cabo en animales no corresponden con los requerimientos actuales. Dosis letales causaron estados espasmódicos premortales y rigidez muscular. Dosis subcrónicas muy elevadas administradas a ratones, ratas y perros, indujeron alteraciones en la ingesta de comida, el incremento de peso; en perros, también causaron midriasis y temblor muscular, pero en general no indujeron alteraciones histopatológicas en los órganos.

La administración crónica de dosis elevadas causaron daño hepático (hígado graso, hipertrofia hepatocelular, adenoma), alteraciones del tiroides (hiperplasia y adenoma) y cambios en las glándulas parótidas en ratones.

Estudios llevados a cabo *in-vitro* e *in-vivo* no evidenciaron el potencial mutagénico de doxilamina. En un estudio de carcinogénesis realizado en ratas, hubo desarrollo aislado de tumores hepáticos en el marco de los cambios degenerativos hepáticos. A dosis terapéuticas, es improbable que estos resultados sean transferibles a los humanos.

En estudios de embriotoxicidad en conejos, doxilamina succinato no mostró ningún efecto teratogénico hasta el del rango tóxico maternal. Aparte de una ligera dosis relacionada con la reducción de peso en animales jóvenes, los estudios de fertilidad no identificaron ninguna alteración de la fertilidad en la generación F0.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

- Sacarosa
- Glicerol (E422)
- Macrogol 6000
- Citrato de sodio
- Ácido cítrico monohidrato
- Benzoato de sodio (E211)
- Sorbato de potasio (E202)
- Aroma de manzanilla-miel
- Agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.



Una vez el frasco abierto, el medicamento puede ser utilizado durante 12 meses, conservado por debajo de 25°C.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Mantener en el estuche perfectamente cerrado para protegerlo de la luz.

Conservar por debajo de 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, del medicamento ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio claro (tipo III), con tapón con cierre de seguridad, a prueba de niños, de resina de polipropileno conteniendo 120 ml de jarabe, acompañado de un vaso dosificador de polipropileno graduado a 15ml y 30 ml.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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 VICKS S.L.  
Avda. de Bruselas, 24  
28108 - Alcobendas (MADRID)  
ESPAÑA

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Febrero 2016

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2016