

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saldeva Forte comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Paracetamol500 mg
Cafeína anhidra 50 mg
Dimenhidrinato 15 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos circulares y planos de color violeta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la dismenorrea en mujeres adultas y adolescentes a partir de 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos: tomar 1 comprimido (500 gramos de Paracetamol) cada 6 horas. No se excederá en ningún caso de 8 comprimidos (4 gramos de Paracetamol) en 24 horas repartidos en varias tomas.

Si fuera necesario, se podrían administrar 2 comprimidos cada 6 a 8 horas, según necesidad. En ningún caso se excederá de 8 comprimidos (4 gramos de Paracetamol) en 24 horas repartidos en 4 tomas.

Adolescentes mayores de 14 años: tomar 1 comprimido (500 mg de Paracetamol) cada 6 horas. No tomar más de 8 comprimidos (4 g de Paracetamol) en 24 horas repartidos en varias tomas.

Adolescentes entre 12 y 14 años: la dosis será de 1 comprimido (500 mg de Paracetamol) cada 8 horas. No se excederá de 5 comprimidos (2,5 gramos de Paracetamol) en 24 horas.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Filtración glomerular	DOSIS
10 – 50 ml/min	1 comprimido (500 g Paracetamol) cada 6 horas
< 10 ml/min	1 comprimido (500 g Paracetamol) cada 8 horas

Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 4 comprimidos (2 g de Paracetamol) en 24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica: No administrar a niñas menores de 12 años

Forma de Administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Usar la dosis menor que sea efectiva.

Los comprimidos deben tragarse enteros o partidos o triturados con alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica.

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

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

No se debe tomar la última dosis en las 6 horas anteriores a acostarse para evitar el posible insomnio, sobre todo en pacientes con dificultades para dormir.

La administración de este medicamento está supeditada a la aparición de dolores y molestias de la regla. A medida que éstas desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

Este medicamento no debe utilizarse durante más de 5 días sin evaluar la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, dimenhidrinato, difenhidramina, cafeína o a alguno de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática aguda (Child – Pough > 9)
- Pacientes que padecen Porfiria ya que el dimenhidrinato se ha asociado a ataques agudos de porfiria y es considerado no seguro en estos pacientes.
- Crisis asmáticas: no se recomienda su empleo en las crisis agudas de asma, ya que el paciente podría empeorar.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión no controlada.
- Insomnio o estados de ansiedad, por su acción estimulante del Sistema Nervioso Central.
- Alteraciones psíquicas que cursen con excitación nerviosa y epilepsia, ya que puede aumentar el riesgo de aparición de convulsiones.
- Úlcera gastroduodenal.
- No administrar a niñas menores de 12 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debidas al paracetamol

El paracetamol se debe administrar con precaución, 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 administración de dosis terapéuticas de paracetamol puede producir un aumento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT).
- En general, una administración continuada de paracetamol, especialmente la administración de paracetamol con otros analgésicos puede producir un daño renal permanente y produce un riesgo de fallo renal (nefropatía analgésica).
- Las condiciones que acentúan la hepatotoxicidad oxidativa y la disminución de la reserva de glutatión hepática como el uso concomitante de drogas, alcoholismo, sepsis o diabetes mellitus puede llevar a un riesgo aumentado de la toxicidad hepática del paracetamol a dosis terapéuticas.
- La administración de paracetamol en pacientes que sufren el síndrome de Gylbert puede llevar a un aumento de la hiperbilirrubinemia y a los síntomas clínicos de la misma como ictericia. Por consiguiente, a estos pacientes se les debe administrar paracetamol con precaución.
- Los pacientes con deficiencia hereditaria de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa deben tener precaución con este medicamento por riesgo de anemia hemolítica.
- La utilización de medicamentos que contienen *paracetamol* en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor, ...- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 4 comprimidos al día de Saldeva Forte (2 gramos de Paracetamol) repartidos en varias tomas.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con *paracetamol* (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- 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.
- Se debe evitar el uso concomitante de paracetamol junto con otros medicamentos que contengan paracetamol ya que 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 4g.

Debidas a la Cafeína/Dimenhidrinato:

- Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos.
- Debe emplearse con precaución en aquellas situaciones que pueden agravarse por sus propiedades anticolinérgicas:
 - Asma bronquial, EPOC, enfisema y bronquitis crónica (se puede producir espesamiento de las secreciones y alterar la expectoración).
 - Hipertrofia prostática, retención urinaria, enfermedades obstructivas del tracto urinario (se puede agravar la sintomatología).

- Enfermedades obstructivas gastrointestinales.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Hipertiroidismo.
- Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos del dimenhidrinato (sequedad de boca, retención urinaria, glaucoma, náuseas, sedación, confusión e hipotensión).
- El dimenhidrinato por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos, y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.
- Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos, ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre.
- Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína, por lo que no deberían tomar este medicamento.
- En pacientes con insuficiencia hepática o infecciones que afectan al hígado como hepatitis viral, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos ya que la cafeína y el dimenhidrinato se metabolizan fundamentalmente en el hígado, por lo que se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas. Estos pacientes deben consultar al médico antes de tomar este medicamento ya que se deberá realizar un ajuste de la posología.
- En pacientes con insuficiencia renal, puede producirse acumulación del dimenhidrinato, debido a que éste y sus metabolitos se eliminan por la orina.
- En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud.
- En pacientes con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis, la cafeína y el dimenhidrinato deben administrarse con precaución.
- En algunos pacientes, a pesar de la presencia de la cafeína, se puede producir sedación o somnolencia. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del sistema Nervioso Central (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- En situaciones de temperaturas extremas, se podría agravar el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por sus efectos anticolinérgicos. Se recomienda evitar la exposición a temperaturas muy altas y seguir unas medidas higiénico-dietéticas adecuadas, como una adecuada aireación e hidratación.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento.
- Puede producir fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento con este medicamento.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene **Indigo carmin (E-132)** y **Amaranto (E-123)**.

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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 interactuar 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 de paracetamol con potentes inductores enzimáticos del hígado (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:

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** El paracetamol (o sus metabolitos) interfieren con enzimas implicadas en el factor de síntesis de la coagulación de la vitamina K. Las interacciones entre el paracetamol y los anticoagulantes orales pueden producir una potenciación del efecto anticoagulante por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación y pueden por lo tanto producir un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto los pacientes que toman anticoagulantes orales no deben tomar paracetamol durante periodos prolongados sin supervisión médica.
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.
- **Anticolinérgicos (propantelina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona, carbamazepina):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede reducir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Tropisetron y granisetron, antagonistas del tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina:** la administración de estos medicamentos puede inhibir el efecto analgésico del paracetamol debido a una interacción farmacodinámica entre ambos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico Paracetamol

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Interacciones debidas al dimenhidrinato

- La administración concomitante de dimenhidrinato con antibióticos del grupo de los aminoglucósidos u otros fármacos ototóxicos puede enmascarar los síntomas iniciales de ototoxicidad, como tinnitus, mareos o vértigos. En estos pacientes debe monitorizarse la función auditiva.
- Debido a que el dimenhidrinato tiene efectos anticolinérgicos, potencia los efectos de otros fármacos con actividad anticolinérgica, tales como antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, antiparkinsonianos, etc. Debe advertirse a los pacientes que vigilen la aparición de síntomas gastrointestinales, ya que puede producirse íleo paralítico.
- El dimenhidrinato puede incrementar los efectos de otros depresores del SNC, tales como alcohol, barbitúricos, anestésicos, benzodiazepinas, analgésicos opiáceos, y potenciar los efectos sedantes.
- Puede potenciar el efecto fotosensibilizador de otros medicamentos.

Interacciones debidas a la Cafeína

- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.
- El uso simultáneo con antiinfecciosos de tipo quinolonas (por ejemplo: ácido pipemídico, ciprofloxacino, etc.) puede retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.
- El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína, o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.
- El uso concomitante de elevadas cantidades de cafeína puede inhibir la absorción del Calcio.
- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.
- El disulfiram inhibe el metabolismo de la cafeína. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.
- La eritromicina puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.
- El tratamiento concomitante con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto por lo que no evitaría la somnolencia producida por el dimenhidrinato.
- La cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- El uso simultáneo con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo linezolida, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- El uso simultáneo con litio aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- La mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.
- La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de otros medicamentos como por ejemplo, simpaticomiméticos, tiroxina, etc.
- La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

➤ Tabaco: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.

Interferencias con pruebas de diagnóstico debidas a la Cafeína/Dimenhidrinato.

- Puede interferir con los resultados de las pruebas cutáneas en las que se usan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de comenzar la prueba.
- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

4.6 Embarazo y lactancia

Este medicamento no debe ser administrado durante la lactancia salvo mejor criterio médico. Dada la indicación autorizada para el mismo no procede su administración durante el embarazo.

Embarazo:

Paracetamol.

Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos fototóxicos. Por lo que bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio- riesgo

No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad y bajo prescripción médica.

Cafeína/Dimenhidrinato

En estudios realizados en ratas y conejos usando dosis 20-25 veces superiores a las humanas no han evidenciado daño para el feto. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. Sin embargo, el dimenhidrinato se ha utilizado en caso de hiperemesis gravídica sin haberse apreciado efectos adversos significativos. No obstante, existen informes sobre una posible asociación entre la administración durante las dos últimas semanas de embarazo y la aparición de fibroplasia retrolenticular en niños prematuros.

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

Aunque parece remota la posibilidad de dañar al feto, sólo se debe emplear este medicamento cuando los beneficios superen los posibles riesgos y tras consultar al médico o farmacéutico.

Lactancia:

Paracetamol

El paracetamol se excreta por la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. El Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

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 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

Dimenhidrinato

El dimenhidrinato se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Debido a la especial susceptibilidad del lactante (excitación o irritabilidad) se recomienda su uso con precaución y

bajo estricto control médico. Debido a las propiedades anticolinérgicas del dimenhidrinato puede producirse una inhibición de la lactación.

Cafeína

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%. En algunas ocasiones, y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia salvo mejor criterio médico.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de Saldeva Forte sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser importante.

Se recomienda observar la respuesta a la medicación porque en algunos casos se ha producido somnolencia o disminución de la capacidad de reacción a las dosis recomendadas, por lo que, si así fuera, el paciente debe abstenerse de conducir y manejar maquinaria peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

Debidas a su contenido en paracetamol:

Las Reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización del paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Frecuencia

Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Trastornos vasculares:	Hipotensión
	Trastornos hepatobiliares:	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, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase sección 4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una

		urticaria y shock anafiláctico.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Trastornos del recuento en la sangre que incluyen trombocitopenia púrpura, pancitopenia asociadas al paracetamol.
	Trastornos del sistema nervioso:	Mareos, vértigo y somnolencia.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Broncoespasmo y asma incluyendo el síndrome de asma analgésico.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Dermatitis alérgica, erupción, prurito, edema y angioedema alérgico, erupciones pustulosas severa generalizada, brotes, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales).
	Trastornos gastrointestinales:	Náuseas, vómitos, molestias de estómago, diarrea y dolor abdominal.
	Trastornos hepatobiliares:	Insuficiencia hepática, hepatitis, insuficiencia hepática, hepatitis así como también fallo hepático dependiente de la dosis, necrosis hepática (incluyendo resultados letales). <u>La administración crónica puede llevar a fibrosis hepática, cirrosis que pueden llevar a resultados letales (ver secciones 4.4 y 4.9).</u>
	Trastornos renales y urinarios:	Daño renal especialmente en casos de sobredosis.

Debidas a su contenido en dimenhidrinato:

En general las reacciones adversas del **dimenhidrinato** se deben a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, siendo éstos de carácter leve y transitorio. Existe gran variabilidad interindividual con respecto a la frecuencia e intensidad de los síntomas, afectando sobre todo a niños pequeños y ancianos.

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

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Raramente se ha descrito anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia o pancitopenia.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Puede producir ataques agudos de porfiria.

	Trastornos del sistema nervioso:	Temblor, irritabilidad, euforia, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.
	Trastornos oculares:	Debido a la actividad anticolinérgica podría producirse glaucoma y trastornos de la visión como midriasis, visión borrosa o diplopía.
	Trastornos cardiacos:	En ocasiones puntuales, y normalmente en caso de sobredosis, se pueden producir taquicardia, palpitaciones y otras arritmias cardiacas como extrasístole o bloqueo cardiaco. Estos efectos se podrían deber a la actividad anticolinérgica.
	Trastornos vasculares:	En ocasiones se han descrito hipotensión o hipertensión arterial.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	En ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración.
	Trastornos gastrointestinales:	Náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor epigástrico, anorexia y sequedad de boca. Estos síntomas pueden disminuirse al administrar el antihistamínico con las comidas.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica de antihistamínicos, que puede llegar a producir incluso una anafilaxia. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad tras la exposición intensa a la luz solar, con dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas y eritema.
	Trastornos renales y urinarios:	Puede aparecer retención urinaria e impotencia sexual por el bloqueo colinérgico.

Debidas a su contenido en cafeína:

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

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos del sistema nervioso:	Insomnio, agitación y excitación. Con menor frecuencia cefalea, tinnitus, desorientación. con dosis altas, se pueden producir cuadros de neurosis y de ansiedad.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Hipoglucemia o hiperglucemia.
	Trastornos cardiacos:	Extrasístoles, palpitaciones, taquicardia, arritmia cardiaca,
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Taquipnea,
	Trastornos gastrointestinales:	Náuseas, vómitos, diarrea, gastralgia.
	Trastornos renales y urinarios:	Poliuria

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de mareos o palpitaciones.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

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 nacional de notificación:

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis consultar al médico o al centro de toxicología inmediatamente. Una atención médica inmediata es crítica tanto para los adultos como para los niños incluso si los signos de intoxicación o los síntomas no son aparentes.

Síntomas de la Intoxicación

Debido a los diferentes principios activos de Saldeva Forte, la sintomatología por sobredosis puede incluir: molestias gastrointestinales como náuseas, mareos, vómitos, pérdida de apetito, diarreas y dolor abdominal; ictericia, insuficiencia renal y hepática; sudores y malestar general, pupilas dilatadas, cara enrojecida; excitación del SNC con síntomas como inquietud, insomnio, inquietud, convulsiones y síntomas de excitación; alucinaciones, confusión, ataxia, convulsiones crónicas intermitentes, coma, colapso cardiorrespiratorio y muerte, epilepsia y depresión postictal.

En adultos, una dosis de 500 mg o más de dimenhidrinato puede causar dificultad en el habla y en la ingestión y produce una psicosis indistinguible de la producida por envenenamiento con atropina.

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.

Los síntomas de la sobredosis por dimenhidrinato y cafeína aparecen a las 2 horas de la ingestión y la muerte puede darse dentro de las 18 horas.

Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

Sobredosis de paracetamol:

Toxicidad aguda

El efecto más importante de la intoxicación severa es la hepatotoxicidad: daño hepatocelular se produce por la unión de los metabolitos reactivos del paracetamol con las proteínas de las células del hígado. A dosis terapéuticas estos metabolitos están unidos por el glutatión, formando conjugados no tóxicos. En una situación de sobredosis masiva el suministro de SH-dadores al hígado (que promueven la formación de glutatión) se agota, los metabolitos tóxicos se acumulan y se produce la necrosis de las células del hígado con la consecuente insuficiencia de la función del hígado que evoluciona a coma hepático. También se ha descrito independientemente daño renal como resultado de una necrosis tubular.

El límite de la sobredosis puede verse disminuido en pacientes que toman ciertos medicamentos o alcohol, o que están seriamente desnutridos.

Toxicidad crónica

La toxicidad crónica incluye diversas insuficiencias hepáticas (ver sección síntomas de intoxicación). Los datos relacionados con la toxicidad crónica y particularmente la nefrotoxicidad del paracetamol son controvertidos.

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

La intoxicación por paracetamol hace que el tamaño del hígado aumente rápidamente, los niveles de transaminasas y bilirrubina se elevan, el tiempo de la protrombina llega a ser patológico, el rendimiento urinario falla, se puede desarrollar una ligera azotemia. Manifestaciones clínicas tras 3 o 5 días suelen ser ictericia, fiebre, fetor hepático, diátesis hemorrágica, hipoglucemia y fallo del hígado. El fallo hepático puede progresar a todas las etapas de la encefalopatía hepática, edema cerebral y muerte.

El fallo renal agudo con necrosis tubular severa, sugerido fuertemente por dolor de las entrañas, hematuria y proteinuria que se pueden desarrollar incluso en ausencia de daño grave en el hígado.

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 aunque los síntomas pueden que no desaparezcan completamente; 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 superiores a 120 µg/ml o superiores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

Tratamiento de la intoxicación

Se debe llevar a cabo un cuidado médico intensivo incluyendo monitorización de los signos vitales, control de diferentes parámetros de laboratorio y estado circulatorio.

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión. Asimismo la hemodiálisis y la hemoperfusión ayudan a la eliminación de la sustancia. Se recomienda controlar el nivel plasmático de paracetamol.

Vía Intravenosa

Si se sospecha una intoxicación de paracetamol se debe administrar por vía intravenosa SH-dadores (por ejemplo, metionina, cistamina o N-acetilcisteína) dentro de las 10 horas siguientes a la ingestión ya que ellos se conjugan con los metabolitos reactivos y de esta manera ayudan a su desintoxicación. La N-Acetilcisteína puede servir de protección hasta un cierto grado 48 horas tras la ingestión.

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

ADULTOS

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

Dosis de mantenimiento:

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

NIÑOS

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

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

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

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

Vía oral

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.

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína y dimenhidrinato es principalmente sintomático y de mantenimiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; otros analgésicos y antipiréticos, anilidas: paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos
Código ATC: N02BE51

- **Paracetamol:**

El *paracetamol* es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

El mecanismo exacto de la acción del paracetamol no se ha descrito completamente, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central inhibiendo la síntesis de prostaglandinas 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 son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica (antipirética) está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

- **Dimenhidrinato/Cafeína:**

El dimenhidrinato es un antagonista histaminérgico H-1 inespecífico, derivado de la etanolamina, es el 8-cloroteofilinato de difenhidramina. Es un complejo equimolecular de difenhidramina con un derivado de la teofilina (7-cloroteofilina). Sus efectos farmacológicos se deben principalmente a la parte difenhidramina. La difenhidramina bloquea el efecto de la histamina sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal y respiratorio evitando la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad inducida por la histamina. También posee un importante efecto antagonista sobre los receptores colinérgicos muscarínicos.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el que ejerce sus acciones antieméticas, antivertiginosa y anticinetósica, pero podría estar relacionado con sus acciones antimuscarínicas centrales. En el efecto antivertiginoso y antiemético también está implicada la disminución de la estimulación vestibular, actuando en principio sobre el sistema otolítico y, a dosis superiores, sobre los canales semicirculares, y la depresión de la función laberíntica. También podría contribuir una acción sobre la zona quimiorreceptora medular.

Además de estas acciones posee propiedades anticolinérgicas periféricas, por lo que inhibe las manifestaciones de hipersecreción e hipermotilidad gástrica y por otra parte los efectos sedantes contribuyen a aliviar los síntomas de cinetosis.

Se ha observado después de varios días de tratamiento la aparición de tolerancia a los efectos depresores del SNC y, tras un uso prolongado, un descenso de la eficacia antiemética.

La cafeína bloquea receptores de la adenosina de los subtipos A₁, A_{2A} y A_{2B}. Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. Además, uno de estos subtipos de receptores, el A₁, juega un papel importante ya que regula los mecanismos de neurotransmisión. En este sentido, parece que la cafeína incrementa levemente la liberación de noradrenalina y de dopamina, potenciando la actividad neural de numerosas áreas cerebrales.

Además, la cafeína ejerce sobre el corazón un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, es decir, estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco.

El efecto estimulante de la cafeína amortigua el potente efecto sedante del dimenhidrinato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- **Paracetamol:**

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. 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 por los riñones a través de la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína. Sólo aproximadamente entre un 1 y un 3% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación tras la administración oral es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática o renal, 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.

- **Dimenhidrinato:**

El dimenhidrinato se absorbe bien tras la administración oral. La respuesta antiemética se inicia a los 15-30 minutos de la administración oral, llega al máximo a las 1-2 horas y se extiende hasta las 3-6 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es del 98-99%. Se distribuye bien a todos los tejidos, incluida la placenta y el sistema nervioso central. Una pequeña cantidad de dimenhidrinato se distribuye a la leche materna.

Se metaboliza de forma extensa y rápida en el hígado dando lugar a la formación de metabolitos polares y no polares. La mayor parte de los metabolitos, así como una pequeña proporción no transformada de dimenhidrinato se eliminan por orina. Se ha descrito la existencia de un importante metabolismo de primer paso que puede llegar a saturarse. Presenta una semivida de eliminación que oscila entre 1 a 4 horas.

- **Cafeína:**

La cafeína se absorbe en el tracto gastrointestinal (la vida media de absorción es de 2-13 minutos). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos es de 50 a 75 minutos, y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual).

La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 25-36%.

La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado, y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%. La cafeína inalterada también se excreta en la orina en un 1% aproximadamente.

El metabolismo de la cafeína está acelerado en adultos fumadores (por inducción enzimática producida en los microsomas hepáticos por los hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco) y tras realizar ejercicio.

En cambio, la metabolización es lenta en pacientes con cirrosis hepática, en el embarazo y en los recién nacidos (debido a una insuficiencia de la síntesis enzimática). La semivida de eliminación en los adultos es de 3-6 horas, mientras que la de los recién nacidos alcanza 80-100 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, el 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.

Dimenhidrinato/Cafeína

Aunque no se dispone de datos preclínicos específicos de seguridad del dimenhidrinato, dada la amplia utilización clínica de este principio activo, no son de esperar problemas de seguridad con las dosis y posología recomendadas.

La administración de cafeína en animales en grandes cantidades y dosis única, en pequeñas dosis pero repetidas o por inyección intramuscular, origina retrasos en el crecimiento de los fetos, anomalías fetales en el sistema musculoesquelético (dedos, falanges y esqueleto), cambios patológicos en el tracto gastrointestinal y formación de úlceras.

Las dosis letales de cafeína administrada en animales de experimentación originan convulsiones, como consecuencia de sus efectos estimulantes centrales. La muerte es el resultado del fallo respiratorio.

En estudios con ratones se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del esperma, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Croscarmelosa sódica,
- Metilcelulosa,
- Celulosa microcristalina,
- Talco,
- Estearato de magnesio,
- Povidona,
- Colorante violeta al agua (que contiene Amaranto (E-123) e Indigo Carmín (E-132) y
- Colorante violeta uva tinta al agua (que contiene Amaranto (E-123) e Indigo Carmín (E-132)).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en caja de cartón con 1 blister de PVC/Aluminio, que contiene 10 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local, o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

BAYER HISPANIA, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3 – 5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

8. NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Nº de Registro: 59.958

9. FECHA DE RENOVACION DE LA AUTORIZACION

Fecha de la última renovación de la autorización: 01/08/2010

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

Noviembre 2013