

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pharmagrip tos y congestión suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paracetamol.....	50 mg
Dextrometorfano hidrobromuro	2 mg
Pseudoefedrina hidrocloreuro	6 mg

Excipientes con efecto conocido

Cada ml contiene:

- Parahidroxibenzoato sódico de metilo (E-219): 1,8 mg
- Parahidroxibenzoato sódico de propilo (E-217): 0,2 mg
- Aspartamo (E-951): 1,8 mg
- Maltitol (E-965): 600 mg
- Propilenglicol (E-1520): 5,45 mg
- Etanol: 1,64 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Pharmagrip tos y congestión es una suspensión homogénea de color blanco marfil o camel y olor a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos gripales y resfriado común que cursen con dolor leve o moderado, fiebre, tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa) y congestión nasal para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: una medida de 10 ml cada 6-8 horas (3 – 4 veces al día). No se excederá de 3 g de paracetamol cada 24 horas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal: pueden requerir un ajuste de dosis por la presencia de pseudoefedrina y en caso de insuficiencia renal grave (filtración glomerular <10 ml/min) se debe incrementar el intervalo entre tomas a 8 horas, debido al paracetamol (ver sección 4.4, “Advertencias y precauciones”).

Pacientes con insuficiencia hepática, (ver secciones 4.4 y 4.8): En caso de insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert's, no se excederá de 4 tomas/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

Mayores de 60 años: Pueden requerir un ajuste de dosis por la presencia de pseudoefedrina (ver sección 4.4).

Población pediátrica: Este medicamento no tiene indicaciones para uso en niños menores de 12 años, debido a sus dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar:

Para medir correctamente la cantidad a administrar de este medicamento, haga uso del vaso dosificador que acompaña al frasco. Después de su uso, lavar el vaso dosificador.

Se recomienda beber un vaso de agua después de cada dosis y abundante líquido durante el día. No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga ni con bebidas alcohólicas.

Si el medicamento se administrara por la noche se debería tomar unas horas antes de acostarse, para reducir al mínimo la posibilidad de insomnio, sobre todo en pacientes con dificultad para dormir.

Si el paciente empeora, la fiebre persiste más de 3 días, el dolor más de 5 días, o bien aparecen otros nuevos síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

- La toma concomitante de paracetamol y alimentos aumenta el tiempo de absorción de paracetamol, 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.
- El consumo de **alcohol** durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- No administrar conjuntamente con **zumos 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) y por su contenido en pseudoefedrina puede provocar una crisis hipertensiva.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros simpaticomiméticos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tos asmática.
- 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,
 - Procarbazona,
 - Selegilina.
- Hipertensión grave o hipertensión no controlada.
- Enfermedad coronaria o arterial grave.
- Enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave
- Hipertiroidismo.
- Primer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a su contenido en paracetamol:

Enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).

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

La utilización de este medicamento en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor, etc.- 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 precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes. 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.

Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.

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

El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9).

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol pueden producirse tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

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

Debido a su contenido en dextrometorfano:

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

No administrar a pacientes sedados, debilitados o encamados.

No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia de las vías respiratorias.

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 periodos cortos de tiempo.

Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y sustancias psicoactivas, debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver sección 4.9).

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).

Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado efectos serotoninérgicos, incluida la aparición de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, para dextrometorfano con la administración concomitante de agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]) y los inhibidores de CYP2D6.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con Pharmagrip tos y congestión suspensión oral.

Debido a su contenido en pseudoefedrina:

No debe administrarse con otros productos que contengan descongestivos nasales.

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

Se requiere precaución, y evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

- Diabetes mellitus (puede aumentar la concentración de glucosa en sangre).
- Enfermedades cardiovasculares, hipertensión.
- Feocromocitoma.
- Predisposición al glaucoma (se puede agravar).
- Hipertiroidismo (se pueden exacerbar los síntomas).
- Hipertrofia prostática (puede aumentar la retención de orina).
- Insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal de moderada a grave.

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

Riesgos de abuso

Pseudoefedrina conlleva riesgo de abuso. Un aumento de dosis en última instancia puede producir toxicidad. El uso continuo puede provocar tolerancia, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de sobredosis. No se debe superar la dosis máxima recomendada ni la duración del tratamiento (ver sección 4.2).

Neuropatía óptica isquémica: Se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica con la pseudoefedrina. La pseudoefedrina debe suspenderse si se produce una pérdida repentina de la visión o una disminución de la agudeza visual, como escotoma.

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

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

Colitis Isquémica: Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de pseudoefedrina. Si aparece de dolor abdominal repentino, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe suspender la toma de pseudoefedrina y consultar al médico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)

Se han notificado casos de SEPR y SVCR asociados con el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina (ver sección 4.8). El riesgo aumenta en pacientes con hipertensión grave o no controlada, o con una enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave (ver sección 4.3).

Se debe suspender el tratamiento con pseudoefedrina y buscar asistencia médica inmediata si se presentan los siguientes síntomas: cefalea intensa y repentina o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, crisis convulsivas y/o trastornos visuales. La mayoría de los casos notificados de SEPR y SVCR se resolvieron tras suspender el tratamiento y con la administración de un tratamiento adecuado.

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

Pacientes de edad avanzada: Los mayores de 60 años pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos de las aminas simpaticomiméticas. La sobredosis que se puede producir de dichas aminas simpaticomiméticas en pacientes mayores de 60 años, puede causar alucinaciones, depresión del SNC, convulsiones y muerte.

Pharmagrip tos y congestión contiene parahidroxibenzoato sódico de metilo (E-219) y parahidroxibenzoato sódico de propilo (E-217), aspartamo (E-951), maltitol (E-965), sodio, propilenglicol (E-1520) y etanol

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato sódico de metilo (E-219) y parahidroxibenzoato sódico de propilo (E-217).

Este medicamento contiene 1,8 mg de aspartamo (E-951) en cada ml. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Este medicamento contiene maltitol (E-965). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento. Puede producir un efecto laxante leve porque contiene 600 mg de maltitol por ml. Valor calórico: 2,3 kcal/g de maltitol.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 5,45 mg de propilenglicol (E-1520) en cada ml. La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos y en niños menores de 5 años.

Este medicamento contiene 1,64 mg de etanol en cada ml que equivale a un 0,16 % (P/V).

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

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

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **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):** 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.
- **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 disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Flucloxacilina:** se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacciones debidas a dextrometorfano:

- **AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib).** En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con **celecoxib, parecoxib o valdecoxib** por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.
- **Antiarrítmicos (amiodarona o quinidina).** Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- **Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** incluyendo **pargilina y procarbazina, moclobemida, selegilina, tranilcipromina, isoniazida y linezolid.** **Antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** como **fluoxetina o paroxetina** u otros fármacos serotoninérgicos como **bupropión o sibutramina:** se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto,

se recomienda evitar la asociación y no administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.

- **Depresores del SNC** incluyendo **psicotrópicos, antihistamínicos**, o medicamentos **antiparkinsonianos**: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- **Expectorantes y mucolíticos**. La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.
- **Haloperidol**: como inhibe el isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.
- El **consumo de alcohol** durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- No administrar conjuntamente con **zumo de pomelo o naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).
- **Inhibidores de CYP2D6**. El dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.

Interacciones debidas a pseudoefedrina:

- **Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos)**: hay estudios en los que se ha observado aumento de la semivida de eliminación de la pseudoefedrina con posible potenciación de su acción y toxicidad.
- **Alcaloides de la rauwolfia**: el uso simultáneo puede inhibir la acción de la pseudoefedrina al agotar las reservas de catecolaminas.
- **Anestésicos por inhalación**: la pseudoefedrina puede interaccionar con los anestésicos por inhalación, aumentando el riesgo de arritmias ventriculares graves.
- **Antihipertensivos o diuréticos usados como antihipertensivos**: la pseudoefedrina puede interaccionar con algunos (betabloqueantes, metildopa, reserpina, guanetidina) con posible disminución de la acción del efecto antihipertensivo, se recomienda monitorización del paciente para confirmar que se obtiene el efecto deseado.
- **Bloqueantes beta-adrenérgicos**: el uso simultáneo con bloqueantes beta-adrenérgicos, puede dar lugar a una inhibición de la acción terapéutica de éstos, por lo que se requiere una monitorización cardíaca y de la tensión arterial rigurosa, debido al riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardíaco.
- **Estimulantes del SNC (anfetaminas, xantinas)**: el uso concomitante con pseudoefedrina puede producir estimulación aditiva del SNC que puede ser excesiva y causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio o convulsiones o arritmias cardíacas; se recomienda observación clínica del paciente.
- **Glucósidos digitálicos**: el uso concomitante con pseudoefedrina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- **Hormonas tiroideas**: el uso concomitante con pseudoefedrina puede aumentar los efectos tanto de las hormonas tiroideas como de la pseudoefedrina; las hormonas tiroideas potencian el riesgo de insuficiencia coronaria cuando se administran simpaticomiméticos a pacientes con cardiopatía arterial coronaria; se aconseja ajustar la dosificación.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)**: se debe evitar la administración conjunta de este medicamento e incluso en los 15 días posteriores a la finalización del tratamiento con IMAO (antidepresores como **tranilcipromina, moclobemida**, para la enfermedad del Parkinson como **selegilina**, anticancerígenos como **procabazina**, o antiinfecciosos como linezolid) ya que el uso concomitante puede prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de la

pseudoefedrina debido a la liberación de catecolaminas, dando lugar a dolores de cabeza, arritmias cardíacas, vómitos o crisis hipertensivas e hiperpiréticas repentinas e intensas.

- **Levodopa:** el uso concomitante con pseudoefedrina puede incrementar la posibilidad de arritmias cardíacas.
 - **Nitratos:** el uso concomitante con pseudoefedrina puede reducir los efectos antianginosos de estos medicamentos.
 - **Otros simpaticomiméticos:** además de un posible aumento de la estimulación del SNC, el uso concomitante puede potenciar los efectos de la pseudoefedrina.
- **Cocaína:** además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

Interferencias con pruebas analíticas:

Debido a su contenido en paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- *Sangre:* aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- *Orina:* pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- *Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:* el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- *Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:* en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Pseudoefedrina:

- Pseudoefedrina puede interaccionar con Iobenguano I 131, pudiendo aparecer resultados falsos negativos en gammagrafías como en caso de tumores neuroendocrinos en que la pseudoefedrina puede reducir la cantidad de Iobenguano I 131.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

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

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

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

No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas. Pharmagriptós y congestión está contraindicado en el primer trimestre del embarazo y no

debería utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Pharmagri[®] tos y congestión no debe usarse durante la lactancia.

Paracetamol: 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 o 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. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. 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.

Dextrometorfano: No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna, y aunque no se han demostrado problemas en humanos, no se recomienda la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia.

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento puede aparecer, en raras ocasiones, una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia, que habrá de tenerse en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas, y en caso de que aparezcan vértigos o mareos, deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

Durante el periodo de utilización de paracetamol, dextrometorfano y pseudoefedrina se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones adversas relacionadas con el 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, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	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 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 y shock anafiláctico.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

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

Reacciones adversas relacionadas con el dextrometorfano:

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

- *Trastornos del sistema nervioso*: se ha notificado que en algunos casos se ha producido somnolencia, mareo y vértigo y más raramente confusión mental y dolor de cabeza.
- *Trastornos gastrointestinales*: se ha notificado que en algunos casos se ha producido estreñimiento, náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

Reacciones adversas relacionadas con la pseudoefedrina:

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

- Con mayor frecuencia: nerviosismo, inquietud, dificultad para dormir, ansiedad, temblor. Alteración del gusto.
- Con menor frecuencia: hiperactividad, hiperexcitabilidad, mareo y vértigo, dolor de cabeza, movimientos descoordinados, dilatación de las pupilas, latidos rápidos del corazón, tensión arterial elevada. Náuseas, vómitos, diarrea con sangre. Dermatitis, urticaria, erupción cutánea. Dolor al orinar. Aumento de la sudoración, palidez y debilidad.
- En raras ocasiones: reacciones de hipersensibilidad, alucinaciones, pesadillas, chillidos y confusión en niños. Alteraciones del ritmo del corazón y latidos lentos. En casos muy raros, infarto, y a dosis muy elevadas, convulsiones, confusión y dolor de cabeza.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
 - *Trastornos gastrointestinales*: Colitis isquémica.
 - *Trastornos oculares*: Neuropatía óptica isquémica.
 - *Trastornos del sistema nervioso*: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (ver sección 4.4) y Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

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.

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

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

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

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

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

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

FASE IV (7-8 días): recuperación.

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

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

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

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

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

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

1. Adultos

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

2. Población pediátrica

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

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

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

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

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

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

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

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse.

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

Dextrometorfano:

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

Síntomas y signos:

La sobredosis de dextrometorfano puede estar asociada con náuseas, vómitos, distonía, agitación, confusión, somnolencia, estupor, nistagmo, cardiotoxicidad (taquicardia, ECG anormal incluida prolongación de QTc), ataxia, psicosis tóxica con alucinaciones visuales, hiperexcitabilidad.

En caso de sobredosis masiva se pueden observar los siguientes síntomas: coma, depresión respiratoria, convulsiones.

Tratamiento:

- Se puede administrar carbón activo a pacientes asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior.
- Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están sedados o en coma, se puede considerar, naloxona a las dosis habituales para el tratamiento de sobredosis de opiáceos. Se pueden usar

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

La ingestión 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.

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

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

Excepcionalmente se han notificado casos de abuso con dextrometorfano, particularmente en 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.

Pseudoefedrina:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos, código ATC: N02BE51.

Paracetamol:

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_1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Dextrometorfano:

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 taquicinas, 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.

Pseudoefedrina:

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol:

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

El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada 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:

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

Biotransformación: 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 morfínicos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroximorfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextroorfano, 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 principalmente en la orina, de forma inalterada o como de 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.

Pseudoefedrina:

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

Distribución: Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un Vd entre 2,64 y 3,51 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0,5% de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.

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

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

Farmacocinética de pseudoefedrina en situaciones especiales

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 han descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (ej. 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.

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

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.

Pseudoefedrina:

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

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

Dextrometorfano:

- 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Maltitol (E-965),
Glicerol (E-422),
Citrato de sodio,
Ácido cítrico monohidrato,
Hipromelosa,
Goma xantán,
Parahidroxibenzoato sódico de metilo (E-219),
Aspartamo (E-951),
Glicirrinato amónico,
Parahidroxibenzoato sódico de propilo (E-217),
Aroma de naranja (contiene propilenglicol (E-1520) y etanol),
Aroma de zumo de naranja,
Aroma masking,
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio con un contenido en suspensión oral de 125 ml provisto de tapón metálico con cierre Pilfer Proof. Cada envase está provisto de un vaso dosificador con marcas correspondientes a 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml, 10 ml y 15 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 Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmagrip tos y congestión suspensión oral (Nº Reg.: 61.068)

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

Marzo 1996

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025