

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Propalgina Plus polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol..... 500 mg
Maleato de clorfenamina.....2 mg
Hidrocloruro de fenilefrina..... 7,5 mg
Hidrobromuro de dextrometorfano.....10 mg
Ácido ascórbico (vitamina C).....200 mg

Excipientes:

Sacarosa.....3.676,1 mg
Sodio.....23,39 mg (aportados por Sacarina sódica, 20 mg; ciclamato de sodio, 180 mg y edetato de disodio, 4,6 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en sobres.

Granulado uniforme de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursen con dolor leve o moderado, fiebre, tos improductiva, congestión y secreción nasal en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Posología:

La dosis media recomendada es:

Adultos y adolescentes mayores de 14 años: Administrar 1 sobre cada 4 a 6 horas (6 a 4 veces al día) según necesidad. No se excederá de 6 sobres (3 g de paracetamol) en 24 horas. Ver sección 4.4.

Adolescentes entre 12 y 14 años: Administrar 1 sobre cada 6 horas. No se excederá de 4 sobres (2 g de paracetamol) en 24 horas repartidos en 4 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

<u>Filtración glomerular</u>	DOSIS
10-50 ml/min.	1 sobre (500 mg de paracetamol) cada 6 h
<10 ml/min.	1 sobre (500 mg de paracetamol) cada 8 h

Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 3 sobres (1,5 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).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Usar la dosis menor que sea efectiva

Disolver el contenido del sobre en un vaso de agua (fría o caliente).

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 está presenta un alto contenido de carbohidratos.

La administración concomitante del medicamento con alimentos y bebidas exceptuando el zumo de pomelo o naranja no afecta la eficacia del mismo.

La administración de zumo de pomelo o naranja puede aumentar la biodisponibilidad, absorción y excreción de dextrometorfano. La variación del fenotipo metabólico individual influye en el alcance de esta interacción.

Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas gripales o catarrales para los que está indicado este medicamento. A medida que estos desaparezcan se debe suspender la medicación.

Si la fiebre persiste más de 3 días, el dolor más de 3 días en niños y 5 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

Si los síntomas a tratar incluyen el dolor de garganta no se debe administrar más de 2 días seguidos, sin evaluar la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol, maleato de clorfenamina, hidrocloreto de fenilefrina, hidrobromuro de dextrometorfano, ácido ascórbico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la tartrazina (reacción cruzada). Pueden aparecer fenómenos de hipersensibilidad cruzada en aquellos pacientes sensibles a otros antihistamínicos o aminas simpaticomiméticas.
- Insuficiencia renal o hepática (Child Pough > 9) grave.
- Enfermedad pulmonar obstructiva grave, asma bronquial, insuficiencia respiratoria, depresión respiratoria, neumonía.
- Tos asmática o productiva.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular grave.
- Hipertensión arterial.
- Hipertiroidismo.
- Glaucoma.
- Obstrucción del cuello vesical o retención urinaria.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Pacientes que están recibiendo terapia para la depresión o la enfermedad de Parkinson con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) o inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI) o en los quince días siguientes a la interrupción de este tratamiento. (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Los pacientes que sufren de urolitiasis oxálica u oxaluria no deben tomar este medicamento.
- No administrar en niños menores de 12 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- 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).
- Este medicamento no debe ser utilizado en dosis más altas que las recomendadas o durante más tiempo que el recomendado
- 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).
- El uso prolongado de dosis altas puede producir daño hepático. 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.
- En casos muy raros se han notificado reacciones cutáneas graves. En caso de enrojecimiento de la piel, erupción, ampollas o descamación se debe interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente a un médico (ver sección 4.8).
- La administración de paracetamol en pacientes que sufren el síndrome de Gilbert 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 a la 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 2 g/día de *paracetamol*.
- 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).
- 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.
- 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.
- En pacientes con enfermedades hepáticas o del riñón puede alterarse el metabolismo del dextrometorfano, esto se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes.
- No se debe administrar en caso de 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 deberá evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica.
- Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver apartado 4.9 Sobredosis).
- 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 metabolizados lentos de la CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de la CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizados lentos de CYP2D6o usan inhibidores de la CYP2D6 (ver también la sección 4.5).
- El uso prolongado de este medicamento o en dosis más altas que las recomendadas puede provocar adicción y efectos adversos significativos en el SNS.
- Puede producirse sensibilidad cruzada, los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros.
- La relación beneficio/riesgo debe evaluarse en las siguientes situaciones: feocromocitoma, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertrofia prostática, pancreatitis, obstrucción piloroduodenal. Enfermedades del tiroides, enfermedades pulmonares y renales y anemia, ya que la fenilefrina puede agravar la patología en cuestión y/o interaccionar con fármacos empleados habitualmente en estas situaciones clínicas. A los pacientes con tratamiento con antidepresivos tricíclicos, maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, se les debe advertir que informen de la aparición de problemas gástricos lo antes posible, ya que se podría provocar íleo paralítico.
- Las personas de edad avanzada pueden ser más susceptibles a padecer efectos adversos anticolinérgicos y estimulantes del SNC incluso a la dosis usual para adultos.
- Debido a la fenilefrina, se debe evitar la administración conjunta con otros simpaticomiméticos.

- Debe evitarse en pacientes que estén en tratamiento con guanetidina u otros bloqueantes similares de las neuronas adrenérgicas.
- El uso concomitante de este medicamento con alcohol se debe evitar.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 3,68 g de sacarosa por sobre lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus

Este medicamento contiene 1,02 mmol (23,39 mg) de sodio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

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 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.
- **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.

Interacciones debidas al 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) como moclobemida, y tranilcipromina; Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina; fármacos serotoninérgicos como bupropión o sibutramina y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como procarbazona, selegilina, linezolid: 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.
- **Inhibidores 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, flecainidina, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinaclacet, haloperidol, perfananzina 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.
- 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 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).

Interacciones debidas a la Fenilefrina:

- Alcaloides de la rauwolfia: Pueden inhibir la acción de la fenilefrina.
- Anestésicos (hidrocarburos por inhalación): El uso crónico de fenilefrina antes de la anestesia con estos fármacos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. En caso de intervención quirúrgica programada, se aconseja interrumpir el tratamiento unos días antes.
- Antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina o tetracíclicos como maprotilina: su uso simultáneo puede potenciar los efectos presores de la fenilefrina.

- Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: si se asocia con antidepresivos de este grupo, como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, se puede incrementar la sensibilidad a los simpaticomiméticos e incrementarse el riesgo de síndrome serotoninérgico.
- Antihipertensivos. Los simpaticomiméticos pueden inhibir los efectos hipotensores de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso simpático, como la metildopa, la reserpina y la guanetidina.
- Atropina sulfato: bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina.
- Bloqueantes alfa-adrenérgicos: la fenilefrina, no se recomienda el uso simultáneo con medicamentos con efectos similares (Bloqueantes alfa-adrenérgicos) como dihidroergotamina, metilergometrina, ergotaminas (medicamentos para la migraña), oxitocina (inductor al parto), porque se puede producir un aumento de los efectos vasoconstrictores. Además, los medicamentos alfa-bloqueantes antihipertensivos o para hiperplasia benigna de próstata, antagonizan los efectos de los alfa-receptores pero dejan los efectos mediados por los beta sin oposición, pudiendo causar un riesgo incrementado de hipotensión y taquicardia.
- Bloqueantes beta-adrenérgicos: El uso simultáneo con fenilefrina puede dar lugar a hipertensión significativa y bradicardia excesiva con posible bloqueo cardíaco.
- Cafeína: su uso simultáneo puede aumentar los efectos farmacológicos y tóxicos de la cafeína
- Hormonas tiroideas: se requiere precaución.
- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO): se debe evitar su administración simultánea o se tiene que separar la administración de este medicamento un mínimo de 15 días después de interrumpir el tratamiento con IMAO Si se administra la fenilefrina junto con fármacos que inhiben la enzima mono-amino-oxidasa (IMAO), que se utilizan para la depresión (tranilcipromina, moclobemida) o para la enfermedad de Parkinson (selegina), se pueden producir efectos adversos graves que se manifiestan como dolor fuerte de cabeza, elevación de la tensión arterial y elevación brusca de temperatura.
- Medicamentos que causan pérdida de potasio, como algunos diuréticos como furosemida: se puede potenciar la hipocaliemia y puede disminuir la sensibilidad arterial a los vasopresores como fenilefrina.
- Medicamentos que afectan a la conducción cardíaca, como glucósidos cardíacos y antiarrítmicos: se requiere precaución.
- Medicamentos bloqueantes de ambos receptores, alfa y beta-adrenérgicos como labetalol y carvedilol: puede haber complejas interacciones con el uso simultáneo de fenilefrina y se puede potenciar la toxicidad por producirse un antagonismo a nivel de receptores beta.
- Indometacina, bromocriptina: en algún caso aislado se ha descrito hipertensión severa tras la administración simultánea de fenilefrina con indometacina o con bromocriptina.
- Otros simpaticomiméticos: El uso simultáneo con fenilefrina puede dar lugar a estimulación aditiva del S.N.C. hasta niveles excesivos, produciendo nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente crisis convulsivas. Además, el uso simultáneo de otros simpaticomiméticos con fenilefrina puede aumentar los efectos vasopresores o cardiovasculares de cualquiera de los dos medicamentos.

Interacciones debidas a la Clorfenamina

- **Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central:** se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso):** su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.
- **Antidepresivos tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica:** se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo parálítico (ver sección 4.4).
- **Medicamentos ototóxicos:** se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.

- **Medicamentos fotosensibilizantes:** se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Interacciones debidas al ácido ascórbico

- **Anticoagulantes derivados de la cumarina o la idantoina:** dosis altas de ácido ascórbico alteran la absorción intestinal de anticoagulantes.
- **Deferoxamina:** dosis altas de ácido ascórbico puede potenciar la toxicidad tisular por hierro.
- **Anticonceptivos orales con estrógenos:** dosis altas de ácido ascórbico eleva las concentraciones de estrógenos en sangre.
- **Ácido acetilsalicílico:** aumenta la excreción de ácido ascórbico a través de la orina.
- **Barbitúricos:** aumentan la excreción de ácido ascórbico a través de la orina.
- **Tetraciclina:** aumenta la excreción de ácido ascórbico a través de la orina.
- **Ciclosporina:** Datos limitados sugieren que el ácido ascórbico puede reducir los niveles de ciclosporina en sangre.

Interferencias con pruebas de diagnóstico

Paracetamol:

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

Clorfenamina:

Puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos, dando lugar a falsos negativos. Se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas e informar al médico.

Ácido ascórbico:

El ácido ascórbico puede interferir, dando resultados erróneos, en las determinaciones de glucosa en Orina, dando resultados erróneos en sangre (por el método oxidasa/peroxidasa) y producir falsos positivos en las pruebas de detección de sangre oculta en heces.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Paracetamol:

Los datos disponibles de estudios epidemiológicos en el uso de paracetamol y sus posibles efectos adversos durante el embarazo y el desarrollo fetal/neonatal, continúan apoyando un balance beneficio/riesgo favorable. Los estudios de reproducción con la toma de paracetamol oral, no demuestran evidencia alguna de malformaciones ni fetotoxicidad. Asimismo, datos prospectivos de una sobredosis de paracetamol durante el embarazo tampoco demuestran un incremento en el riesgo de malformaciones.

El paracetamol puede tomarse durante el embarazo pero únicamente bajo prescripción médica. No se recomienda el uso de paracetamol durante largos periodos de tiempo ni en dosis más altas ni en combinación con otros medicamentos durante el embarazo, ya que su seguridad en estas condiciones no ha sido demostrada.

Dextrometorfano:

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos.

El dextrometorfano es generalmente considerado seguro para el uso durante el embarazo. Sin embargo, teniendo en cuenta la variabilidad genética en el metabolismo de la droga y los datos limitados en mujeres embarazadas, el dextrometorfano sólo se debe administrar durante el embarazo cuando sea recomendado

por el médico.

Puede aceptarse la utilización de este medicamento en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, y siempre que los beneficios superen los posibles riesgos.

Fenilefrina:

No se han realizado estudios controlados en humanos. Produce contracción de los músculos lisos, incluyendo el esfínter urinario y el útero. Los simpaticomiméticos con efectos vasoconstrictores pueden reducir la perfusión de la placenta, por lo que no se deben utilizar en el embarazo.

Clorfenamina:

Estudios realizados en animales no han demostrado efectos adversos sobre el feto. No se han realizado estudios controlados en humanos.

No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas.

Ácido Ascórbico:

En humanos no se han descrito problemas cuando se ingieren las cantidades correspondientes a las necesidades diarias normales. El ácido ascórbico atraviesa la placenta. Sin embargo, la ingesta de grandes cantidades de ácido ascórbico durante el embarazo puede dar lugar a aumento de las necesidades y escorbuto en el neonato.

No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas.

Propalgina Plus no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

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.

Dextrometorfano:

No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna, sin embargo la evidencia científica sugiere que el dextrometorfano plantea un riesgo mínimo para el niño cuando se utiliza durante la lactancia. Aunque no se han demostrado problemas en humanos, no se recomienda la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia.

Fenilefrina:

La información es limitada en cuanto a la excreción de fenilefrina en leche materna humana o animal. Un riesgo para el lactante no puede ser descartado.

Clorfenamina:

Dado que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, existe riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual y la clorfenamina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Ácido Ascórbico:

El ácido ascórbico se distribuye a la leche materna.

No se han descrito problemas relacionados con la ingesta de ácido ascórbico durante la lactancia.

Propalgina Plus no debe usarse durante la lactancia salvo mejor criterio médico.

Fertilidad

Existe cierta evidencia que demuestra que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden provocar una disminución de la fertilidad de la mujer por un efecto en la ovulación el cual es reversible tras la retirada del tratamiento. Debido a que se cree que el paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas es posible que pueda afectar a la fertilidad, a pesar de no estar demostrado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Propalgina Plus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Este medicamento puede provocar somnolencia o sedación.

Durante el tratamiento con medicamentos que contienen Hidrobromuro de dextrometorfano puede aparecer, en raras ocasiones, una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia, mareo, fatiga, distonía y alucinaciones visuales leves, que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar máquinas.

Si padece los síntomas mencionados arriba, se evitará realizar actividades que requieran gran atención, como conducir automóviles o manejar maquinaria que pueda ser peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

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

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

Debidas al paracetamol:

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. En muy raros casos se han notificado reacciones cutáneas graves.

Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Trastorno	Efectos adversos
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 4.4 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 de la sangre y del sistema linfático:	Trastornos del recuento en la sangre que incluyen trombocitopenia púrpura y pancitopenia asociadas al paracetamol.
	Trastornos del sistema inmunológico:	Reacciones alérgicas, reacción anafiláctica y shock anafiláctico.
	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, urticaria, edema y angioedema alérgico, erupciones pustulosas

		severas generalizadas, 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). La administración crónica puede llevar a fibrosis hepática, cirrosis que pueden llevar a resultados letales (ver secciones 4.4 y 4.9).
	Trastornos renales y urinarios:	Daño renal especialmente en casos de sobredosis.

Debidas a Hidrobromuro de dextrometorfano:

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

Frecuencia	Trastorno	Efectos adversos
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	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 del sistema inmunitario	Hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio incluyen el síndrome de asma, reacciones leves a moderadas que podrían afectar a la piel, vías respiratorias, tracto gastrointestinal y sistema

		cardiovascular, incluyendo síntomas como erupción cutánea, urticaria, edema, pruritos, y la angustia cardio-respiratorio.
	Trastornos psiquiátricos	Se pueden producir alucinaciones visuales y confusión cuando el medicamento se utiliza tal como se indica. Sin embargo, cuando se produce una sobredosis los efectos adversos son mucho más fuertes (ver Sección 4.9 Sobredosis).
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, urticaria, prurito, eritema, dermatitis alérgica
	Trastornos gastrointestinales:	Se ha notificado que en algunos casos se ha producido estreñimiento, náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

Debidas a fenilefrina hidrocloreuro:

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

Trastorno	Efectos adversos
Trastornos cardiacos:	Infarto de miocardio, arritmia ventricular, dolor precordial o malestar, bradicardia grave, aumento del trabajo cardiaco por incremento de la resistencia arterial periférica que afecta especialmente a ancianos o pacientes con pobre circulación cerebral o coronaria, posible inducción o exacerbación de una insuficiencia cardiaca asociada a enfermedad cardiaca, palpitaciones (con altas dosis).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles), disnea, distress respiratorio.
Trastornos vasculares:	Hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).
Trastornos del sistema nervioso:	Inquietud, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareo, temblores, insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza (con dosis altas y puede ser un síntoma de hipertensión); con dosis altas pueden producirse convulsiones, parestesias y psicosis con alucinaciones.

Trastornos gastrointestinales:	Vómitos (con altas dosis).
Trastornos renales y urinarios:	Disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Hiperglucemia, hipocaliemia y acidosis metabólica.
Trastornos vasculares:	Hipertensión (generalmente con dosis elevadas o en individuos susceptibles), vasoconstricción periférica con reducción del flujo de sangre a órganos vitales (los efectos vasoconstrictores pueden más probablemente suceder a pacientes hipovolémicos); frío en las extremidades, rubor, hipotensión. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.

Debidas a su contenido en clorfenamina maleato:

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

Trastorno	Efectos adversos
Trastornos del sistema nervioso:	Depresión del SNC con efectos como ligera somnolencia, mareo y debilidad muscular, que en algunos pacientes desaparecen tras 2-3 días de tratamiento, discinesia facial, descoordinación (torpeza), temblor, parestesias.
Trastornos oculares:	Visión borrosa, diplopía.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades.
Trastornos gastrointestinales:	Sequedad de boca, pérdida de apetito, alteraciones de gusto u olfato, molestias gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico) que se pueden reducir con la administración junto con alimentos.
Trastornos renales y urinarios:	Retención urinaria o dificultad al orinar.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Aumento de la sudoración.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Raramente discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, anemia aplásica o trombocitopenia), con síntomas como hemorragia no habitual, dolor de garganta o cansancio.
Trastornos del sistema nervioso:	Ocasionalmente excitación paradójica, especialmente con altas

	dosis y en niños o ancianos, caracterizada por inquietud, insomnio, temblores, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.
Trastornos del oído y del laberinto:	Tinnitus, laberintitis aguda.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Tensión en el pecho, sibilancias.
Trastornos vasculares:	Hipotensión, hipertensión, edema.
Trastornos del sistema inmunológico:	Reacciones de hipersensibilidad, reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picor, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, disnea, cansancio, etc.), fotosensibilidad, sensibilidad cruzada con medicamentos relacionados.
Trastornos hepatobiliares:	Raramente pueden producirse: colestasis, hepatitis u otros trastornos de la función hepática (con dolor de estómago o abdominal, orina oscura, etc.).
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	Impotencia, adelantos en las menstruaciones.

Debidas a su contenido en ácido ascórbico:

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

Trastorno	Efectos adversos
Trastornos renales y urinarios:	Existe riesgo de formación de cálculos en las vías urinarias o ataques agudos de gota en individuos predispuestos.
Trastornos gastrointestinales	El ácido ascórbico puede producir ocasionalmente a dosis altas mayores de 600 mg/día: diarrea, náuseas, vómitos y calambres en el estómago y dolor abdominal.
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas, reacción anafiláctica y shock anafiláctico. En raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad, síndrome de asma alérgico incluyendo reacciones de leves a moderadas que afectan a la piel, tracto respiratorio, gastrointestinal, sistema cardiovascular incluyendo síntomas tales como sarpullidos, urticaria, edema y angioedema alérgicos, prurito y dolor cardiorrespiratorio y muy

	raramente reacciones severas incluyendo shock anafiláctico.
--	---

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, se debe 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://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 Propalgina Plus, la sintomatología por sobredosis puede incluir mareos, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal, sudores, malestar general, confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo o irritabilidad, somnolencia, visión borrosa y miosis, marcha inestable, excesiva estimulación del sistema nervioso simpático con efectos como temor, dolor de cabeza (puede ser síntoma de hipertensión), insomnio, temblores, náuseas, depresión del SNC, efectos anticolinérgicos (torpeza o inestabilidad, somnolencia intensa, sequedad de boca, nariz o garganta graves, rubor, disnea). y efectos sobre el sistema cardiovascular como hipertensión (a veces con hemorragia cerebral y edema pulmonar), arritmias, palpitaciones, vasoconstricción periférica y visceral, reducción del caudal de sangre a órganos vitales pudiendo disminuir la perfusión renal, con reducción de la producción de orina y acidosis metabólica; incremento del trabajo cardíaco por incremento de la resistencia arterial periférica; los efectos vasoconstrictores graves pueden más probablemente ocurrir en pacientes hipovolémicos, bradicardia grave. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.

En casos severos de sobredosis pueden observarse retención urinaria, rigidez muscular insuficiencia renal y hepática estupor o coma, especialmente si se ha ingerido el medicamento junto con dosis de alcohol.

La ingestión accidental de dosis muy altas de medicamentos que contienen dextrometorfano, 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.

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

Si se ha ingerido una sobredosis se debe tratar 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.

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) es agotada, 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. El daño renal como resultado de una necrosis tubular renal también se ha descrito independientemente.

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 puede 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 y se puede desarrollar una ligera azotemia. Una sobredosificación aguda y/o crónica puede desarrollar una hipopotasemia y acidosis metabólica (incluyendo la acidosis láctica). Manifestaciones clínicas tras 3 ó 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, es sugerido 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 puede 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.

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.

Vía Intravenosa

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

1. ADULTOS

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

2. NIÑOS

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

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

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

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

Sobredosis de Hidrobromuro de dextrometorfano

En casos de administración continuada en dosis elevadas, el dextrometorfano produce efectos de euforia, que puede llevar a una sobredosis crónica / abuso.

Los ensayos clínicos confirman que el dextrometorfano no produce adicción física, no se pierde eficacia a través del aumento de la tolerancia, incluso en altas dosis experimentales cuando se administran durante un corto período de tiempo. Sin embargo la tolerancia y la dependencia física se pueden desarrollar con el uso diario y prolongado. Se han documentado síntomas leves tras la retirada de dextrometorfano como dolor muscular y de huesos, diarrea, vómitos y escalofríos.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento de la intoxicación de Hidrobromuro de dextrometorfano en niños 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.

El tratamiento de la sobredosis de clorfenamina, fenilefrina y ácido ascórbico es sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado.

Código ATC: R05X

Paracetamol:

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

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 es capaz 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.

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.

Fenilefrina Hidrocloruro:

La fenilefrina pertenece al grupo de las feniletilaminas. Es un simpaticomimético, agonista adrenérgico alfa-1. Fenilefrina es un descongestivo nasal que produce vasoconstricción que temporalmente reduce la inflamación de membranas mucosas que tapizan las vías nasales. Su acción en el corazón incluye elevación del ritmo cardíaco y reducción de su rendimiento.

Clorfenamina maleato:

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H-1, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tiene acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.

Ácido Ascórbico:

El ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble con propiedades antioxidantes. Debido a la baja capacidad de almacenamiento de vitamina C en el organismo, en los humanos es esencial una ingestión regular de dicha vitamina.

El ácido ascórbico y su metabolito el ácido dehidroascórbico forman un sistema redox reversible, que está involucrado en muchas reacciones enzimáticas y constituye la base del espectro de acción de la vitamina C. El ácido ascórbico funciona como cofactor en numerosas reacciones de hidroxilación y amidación mediante la transferencia de electrones a los enzimas, suministrando las formas reducidas equivalentes.

La importancia del ácido ascórbico en el cuerpo humano es clínicamente más evidente en la deficiencia de la vitamina C, p.ej. escorbuto. El ácido ascórbico juega un papel clave en la producción de hidroxiprolina a partir de la prolina, lo que lo hace esencial para el desarrollo del colágeno activo funcional. Los síntomas del escorbuto tales como el retraso en la cicatrización de las heridas, alteraciones en el crecimiento de los huesos, fragilidad vascular, y alteraciones en la formación de la dentina, son el resultado del deterioro en la formación del colágeno.

El contenido de ácido ascórbico en las glándulas adrenales se atribuye a la importancia de ésta vitamina en la biosíntesis de catecolaminas. La transformación de la dopamina en noradrenalina es ascorbato-dependiente. Por eso el ácido ascórbico juega un papel fundamental en la regulación de las funciones autonómicas. La vitamina C también protege estas catecolaminas de la oxidación a adrenocromos neurotóxicos en el tejido nervioso.

La vitamina C promueve la síntesis de cortisona. En deficiencias de ácido ascórbico, la liberación de glucocorticoides está reducida, y esto se asocia con una peor respuesta frente al estrés.

Durante las infecciones y en las situaciones de estrés, las concentraciones de Vitamina C en el plasma y en los leucocitos disminuyen rápidamente. La vitamina C es necesaria para la respuesta inmune mediada por las células, como son las funciones de los leucocitos y los macrófagos, la motilidad de los neutrófilos y la fagocitosis, la actividad antimicrobiana, en la síntesis del interferón, en las reacciones alérgicas y en la síntesis de colágeno y la cicatrización de heridas. La formación de colágeno es importante en la barrera física frente a la infección mediada por la piel y en el revestimiento de los orificios naturales del cuerpo. La vitamina C contribuye a mantener la integridad redox de las células, que las protege contra las especies oxígeno reactivas que se generan durante el la respiración celular y en la respuesta inflamatoria.

Por todo ello, la vitamina C juega un papel importante en la función inmunológica y la modulación de la resistencia del huésped a agentes infecciosos, lo que reduce el riesgo, la severidad y la duración de las enfermedades infecciosas.

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.

Dextrometorfano:

Absorción:

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

Metabolismo:

El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYD2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano en voluntarios humanos.

Parece que hay distintos fenotipos para este proceso de oxidación, lo que da lugar a una farmacocinética muy variable entre los pacientes. El dextrometorfano no metabolizado, junto con los tres metabolitos morfínicos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroxi-morfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Excreción:

El dextrometorfano se excreta en orina por vía renal, de forma inalterada o como metabolitos desmetilados (dextrometorfano, dextrorfano y otros). 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. Se estima que estas personas representan el 10% de los caucásicos europeos, australianos y de las poblaciones de América del Norte: la proporción entre los no caucásicos es inferior al 1%.

Fenilefrina Hidrocloruro:

Fenilefrina bitartrato es absorbido de forma rápida e irregular en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza rápidamente en el intestino e hígado mediante la enzima monoaminoxidasa. Los efectos farmacológicos aparecen rápidamente y pueden durar varias horas. Tiene una biodisponibilidad oral de 38 % y su vida media de eliminación es de 2 a 3 horas.

Clorfenamina maleato:

La clorfenamina se absorbe muy bien en el tracto gastrointestinal, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas entre 2-6 horas tras la administración oral. El efecto de primer paso es muy intenso en el caso de esta sustancia. La clorfenamina tiene una vida media de eliminación muy larga, alrededor de 24 h en adultos, menor en niños, de 9-11 horas, y mayor en ancianos. La clorfenamina se distribuye ampliamente por todo el organismo, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 78-90%. Atraviesa la barrera

hematoencefálica, alcanzando el cerebro y actuando sobre el S.N.C. La clorfenamina se metaboliza intensamente. La vía principal de metabolización es la desmetilación en el hígado, formando derivados homo y didesmetilados. Por otro lado, existe una desaminación oxidativa para formar metabolitos polares. La excreción urinaria de la clorfenamina y de sus dos metabolitos demetilados depende del pH de la orina y de la velocidad del flujo.

Ácido Ascórbico:

Absorción

Tras la administración oral, el ácido ascórbico se absorbe en el intestino humano por un sistema de transporte activo Na⁺-dependiente, de forma más efectiva en el intestino proximal. La absorción no es proporcional a la dosis. El ácido ascórbico se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal mediante un proceso selectivo Na⁺-dependiente. Los principales metabolitos excretados por la orina son oxalato y ácido diquetogulónico.

Distribución

El ácido ascórbico se encuentra ligado a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 24%. Las concentraciones séricas son normalmente de 10 mg/l (60 µmol/l). Concentraciones por debajo de 6 mg/l (35 µmol/l) indican que la ingesta de vitamina C no es siempre la adecuada, y concentraciones por debajo de 4 mg/l (20 µmol/l) indican que la ingesta es inadecuada. Cuando se producen las manifestaciones clínicas del escorbuto, las concentraciones séricas de vitamina C están por debajo de 2 mg/l (10 µmol/l).

Metabolismo o Biotransformación

El ácido ascórbico se metaboliza en parte vía ácido dehidroascórbico hacia ácido oxálico. En cambio, cuando se ingieren cantidades excesivas, el ácido ascórbico es secretado de forma inalterada por la orina y heces. El ácido 2-sulfo-ascórbico también aparece como metabolito en la orina.

Eliminación

El “pool fisiológico” de vitamina C en el organismo es de 1.500 mg. La vida media de eliminación del ácido ascórbico depende de la vía de administración, de la cantidad administrada y de la tasa de absorción.

Tras la administración de una dosis oral de aproximadamente unos 50 mg de vitamina C, la vida media es de 14 días, mientras que con una dosis de 1 g es de 13 horas. Después de una administración intravenosa de 500 mg de ascorbato de sodio, la vida media es de 6 horas.

Cuando se toman cantidades de vitamina C por debajo de 1-3 g/día, la principal vía de excreción es la renal. Con dosis que exceden 3 g, una gran cantidad se excreta de forma inalterada por las heces.

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 (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, 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.

Dextrometorfano Hidrobromuro

No se han registrado problemas relevantes de mutagenia, carcinogénesis, teratogénia ni de fertilidad en animales tratados con dextrometorfano o con sus metabolitos.

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

No hay evidencia clínica de que los resultados en animales son relevantes para la terapia humana. La diferencia en la dosificación y en el metabolismo del dextrometorfano hace difícil la extrapolación de los datos obtenidos en animales a los seres humanos.

En ratas se informó que la DL50 oral era 149 mg / Kg. Los síntomas de toxicidad oral en ratas incluyeron ataxia, dificultad al respirar, cambios posturales, letargo y lagrimeo.

En los estudios con animales no se observó ataxia, letargo o somnolencia en la dosis efectiva para la supresión de la tos. Además no hubo supresión de la respiración en el rango de dosis bajas o medias administradas en el conejo o el conejillo de indias; en dosis muy altas por vía intravenosa se observó depresión respiratoria en gatos, conejos y perros. Con dosis bajas o moderadas (gato) no se observó broncoespasmo o inhibición de la actividad ciliar.

La administración oral de dextrometorfano en dosis hasta 50 mg / kg / día en ratas antes y durante la gestación y en conejos, durante la gestación no ejerció efectos nocivos sobre la reproducción o el desarrollo fetal.

Por otra parte, se demostró que el metabolito activo del dextrometorfano, el Dextrorfano, presenta una buena actividad antitusiva y, en general, un perfil de toxicidad más bajo en comparación con el compuesto original.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarina sódica
Ciclamato de sodio
Ácido cítrico anhidro
Manitol (E-421),
Sacarosa,
Edetato de disodio
Ácido tiazolidín carboxílico
Sílice coloidal anhidra
Povidona
Aroma-Colorante de cola

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

PROPALGINA PLUS se envasa en sobres compuestos de Papel/Aluminio/Polietileno.
Se presenta en envases con 10 y 20 sobres.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su 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 AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.999

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

Fecha de la primera autorización: 17/03/1987

Fecha de la última renovación de la autorización: 01/03/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/20177