

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ilvico comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Paracetamol.....	325 mg
Cafeína.....	30 mg
Bromfeniramina maleato.....	3 mg

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Comprimido blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en procesos gripales y catarrales que cursan con fiebre, dolores leves o moderados y secreción nasal.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

2 comprimidos (equivalente a 650 mg de paracetamol) cada 8 horas. No superar los 6 comprimidos en 24 horas. En cualquier caso, no se excederá de 3 g de paracetamol cada 24 horas (ver sección 4.4).

##### Adolescentes a partir de 12 años

1 comprimido cada 6 ó 8 horas.

No superar los 4 comprimidos en 24 horas.

##### Población pediátrica

Está contraindicado en niños menores de 12 años.

##### Forma de administración

Vía oral.

Tomar los comprimidos con agua. La toma de este medicamento con alimentos no afecta a la eficacia del mismo.

Una vez hayan desaparecido los síntomas, se deberá suspender la medicación.

Si la sintomatología empeora o si persiste durante más de 5 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica.

#### 4.3. Contraindicaciones

- Niños menores de 12 años.
- Hipersensibilidad al paracetamol, cafeína, bromfeniramina maleato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante o en los 14 días previos de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).
- Pacientes asmáticos que previamente hayan experimentado efectos adversos broncopulmonares graves inducidos por antihistamínicos.
- Lesiones focales del SNC.

Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho e hipertrofia prostática con retención urinaria.

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

Se recomienda precaución en los siguientes casos:

- Insuficiencia hepática.
- Abuso crónico de alcohol.
- Insuficiencia renal grave.
- Pacientes con mal funcionamiento de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes con alteraciones cardiovasculares graves.
- Pacientes tomando inhibidores de la MAO. (Ver 4.5).
- Pacientes asmáticos.
- Pacientes con feocromocitoma.
- Pacientes con hipertiroidismo.
- Pacientes con úlcera péptica estenosante.
- Pacientes diabéticos.

Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia no deben tomar este medicamento sin la recomendación de un médico. Este producto solo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia bajo estricta supervisión médica y en aquellos casos en los que los beneficios superen claramente los riesgos.

#### Relacionadas con el paracetamol:

- Paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor...- al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado 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.
- Para evitar el riesgo de sobredosis, debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. Exceder la dosis recomendada puede desencadenar insuficiencia hepática grave y puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Se debe administrar un antídoto lo antes posible (ver sección 4.9). En adultos, 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 como por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.
- En raras ocasiones, el paracetamol puede causar graves reacciones en la piel potencialmente mortales, como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET).

#### **Relacionadas con la cafeína:**

- Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos, ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre.
- Se recomienda precaución en pacientes con feocromocitoma debido al posible impacto de la cafeína en la ruta de las catecolaminas, pudiendo desencadenar hipertensión.
- En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.
- Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica.
- Los pacientes sensibles a otras bases xánticas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína.
- En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa.
- En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud debe administrarse con precaución.
- La toma frecuente de altas dosis de cafeína puede producir dolor de espalda y el consumo excesivo de cafeína puede provocar alteraciones psiquiátricas.
- Un uso prolongado de cafeína puede desencadenar síndrome de abstinencia y efecto rebote.
- La toma de este medicamento no debe sustituir al sueño o al reposo normal.
- Limitar el uso de productos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento. Una ingesta moderada de cafeína en dosis de  $\leq 400$  mg / día no se ha asociado con efectos adversos. Se recomienda limitar la consumición de té o café y otros productos con cafeína mientras se tome este medicamento.

#### **Relacionadas con la bromfeniramina maleato:**

- Se recomienda evitar el uso concomitante de medicamentos con propiedades anticolinérgicas mientras se tome este medicamento, ya que puede causar ‘síndrome serotoninérgico’, potencialmente fatal.
- Se debe administrar la bromfeniramina con precaución en pacientes con obstrucción del cuello vesical, úlcera péptica estenosante y obstrucción piloroduodenal.
- Este medicamento no se debe administrar a pacientes con problemas respiratorios, excepto bajo control médico.
- Hay que advertir a los pacientes en tratamiento con bromfeniramina que no deben tomar bebidas alcohólicas, puesto que se pueden potenciar los efectos sobre el SNC; y a los que previamente estén en tratamiento con depresores del SNC, que no deben automedicarse con este medicamento sin consultar al médico.
- Las personas mayores son más susceptibles a las reacciones adversas de bromfeniramina, como mareos, sedación e hipotensión.
- Los niños tratados con bromfeniramina pueden experimentar excitación paradójica, caracterizada por agitación, insomnio, temblores, euforia, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente, ‘exento de sodio’.

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

##### Relacionadas con el 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 **anticonvulsionantes**, 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:** la ingesta concomitante de alcohol y paracetamol aumenta la concentración de metabolitos hepatotóxicos en sangre y puede desencadenar hepatotoxicidad.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** un uso regular prolongado de paracetamol puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales, 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 a los salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajas posible, con monitorización periódica del INR.
- **Anticonvulsionantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como puede potenciar la hepatotoxicidad en caso de sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Antituberculosos como rifampicina e isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** el paracetamol disminuye el efecto de la lamotrigina por posible inducción de su metabolismo hepático, causando disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina.
- **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.
- **Carbón activado:** reduce la absorción del paracetamol.
- La administración concomitante de **zidovudina** y paracetamol puede desencadenar neuropenia y hepatotoxicidad.
- El uso concomitante de **productos que disminuyen la velocidad del vaciado gástrico** puede provocar un retraso en la absorción y el inicio de acción del paracetamol, ej: anticolinérgicos como glicopirronio o propantelina.
- La interacción farmacodinámica más útil e importante es con la **N-acetilcisteína**, utilizada en el tratamiento de sobredosis (ver sección 4.9).
- **Cloranfenicol:** potenciación de su toxicidad por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Diuréticos del ASA:** sus efectos pueden verse reducidos ya que el paracetamol disminuye la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto por inducción de su metabolismo.

##### Relacionadas con la cafeína:

La cafeína se metaboliza mediante el sistema enzimático citocromo P-450 (CYP), principalmente por el isoenzima 1A2. Por ello la cafeína potencialmente puede interaccionar con los medicamentos que se metabolizan mediante CYP 1A2 o con medicamentos que inhiban dicho isoenzima, como antiarrítmicos (mexiletina y verapamilo).

La cafeína y otras bases xánticas pueden aumentar los efectos inotrópicos de los estimulantes  $\beta$  adrenérgicos.

La vida media de eliminación de cafeína puede aumentar y disminuir su aclaramiento en tratamientos concomitantes con antidepresivos (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina), antibacterianos (quinolonas como ciprofloxacino, norfloxacino, enoxacino, y ácido pipemídico), antifúngicos (terbinafina, fluconazol, ketoconazol), cimetidina, disulfiram, metoxipsoraleno, alopurinol y anticonceptivos orales (etinilestradiol y estradiol). Los pacientes en tratamiento con Ilvico y estos medicamentos no deben tomar cafeína mientras dure el tratamiento.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Simpaticomiméticos:** cuando se administran fenilpropanolamina y cafeína en combinación, se potencia la absorción o se inhibe la eliminación de cafeína, y se provoca un aumento adicional de la presión sanguínea (tanto sistólica como diastólica), y un aumento de los niveles sanguíneos de cafeína. Igualmente, la cafeína actúa sinérgicamente con sus efectos taquicárdicos.
- La coadministración de cafeína y **efedrina** está asociada con una disminución del ratio de absorción de efedrina. Puede provocar estimulación adrenérgica excesiva, causando aumento de la presión, ritmo cardíaco y riesgo de arritmia y hemorragia intracerebral.
- La ingesta simultánea de este medicamento con **bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína, o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC**, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- El **disulfiram** puede inhibir el metabolismo de la cafeína, por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.
- La **eritromicina** puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.
- El tratamiento concomitante con el antiepiléptico **fenitoína** aumenta la eliminación de cafeína.
- La cafeína disminuye la absorción de **hierro**, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- El uso simultáneo con **litio** aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- La **mexiletina** puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.
- La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de la **tiroxina**.
- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el **tabaco**.
- La cafeína reduce la excreción de **teofilina** e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- La cafeína puede inhibir de manera significativa el metabolismo de medicamentos antipsicóticos (**clozapina y olanzapina**) y por tanto aumentar el riesgo de su toxicidad.
- **Agonistas del receptor de adenosina:** la cafeína puede reducir el efecto vasodilatador de sustancias utilizadas para pruebas de imagen de miocardio (como adenosina, dipiridamol, regadenosón). Por tanto, se debe evitar la cafeína durante 24 horas antes de dicha prueba.
- La **idrocilamida** inhibe la biotransformación de cafeína, conllevando un aumento en su vida media así como la ocurrencia de efectos adversos relacionados con la cafeína.

#### **Relacionadas con la bromfeniramina maleato:**

La bromfeniramina interacciona con los medicamentos anticolinérgicos de forma que los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse.

Además, la bromfeniramina puede incrementar los efectos de otros depresores del SNC, tales como alcohol, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación. No debe usarse en pacientes que estén recibiendo o hayan recibido en los 14 días previos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) por el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- Las concentraciones plasmáticas de antihistamínicos H1 como la bromfeniramina:
  - **pueden disminuir** por la administración concomitante de inductores de la actividad del citocromo P450, como benzodiazepinas;

- **pueden aumentar** por la administración concomitante de inhibidores de la actividad del citocromo P450, como macrólidos, antifúngicos y antagonistas de los canales de calcio;
- **pueden inhibir** el citocromo P450 CYP2D6 y por tanto alterar el metabolismo de otros medicamentos (como venlafaxina, antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, medicamentos antiarrítmicos y tramadol) que se transforman a través de esta isoenzima.
- El **zumo de pomelo** inhibe el citocromo 3A4 y puede aumentar la biodisponibilidad de antihistamínicos H1.
- Los antihistamínicos interaccionan con los anticonceptivos orales y pueden reducir su efectividad al aumentar su ratio de metabolización en el hígado.
- En común con **otros antihistamínicos de primera generación**, la bromfeniramina afecta los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica y puede interaccionar potencialmente con sustancias proserotoninérgicas, conllevando síndrome serotoninérgico. Estas incluyen:
  - **anfetaminas y derivados** (por ejemplo 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), dextroanfetamina, metanfetamina, sibutramina), **analgésicos** (por ejemplo ciclobenzaprina, fentanilo, meperidina, tramadol);
  - **antidepresivos/estabilizadores del estado de ánimo** (como buspirona, litio), **inhibidores de la monoaminoxidasa** (fenelzina);
  - **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (fluoxetina);
  - **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina** (venlafaxina);
  - **bloqueantes del receptor de serotonina 2A** (trazodona);
  - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*);
  - **antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, nortriptilina); **antieméticos** (como metoclopramida, ondansetron);
  - **medicamentos antimigraña** (por ejemplo carbamazepina, alcaloides del cornezuelo de centeno, triptanes, ácido valproico);
  - otros (cocaína, dextrometorfano, linezolid, L-triptófano, 5-hidroxitriptófano).
- Los **antihistamínicos** de primera generación como la bromfeniramina pueden reforzar los efectos negativos del alcohol en la coordinación locomotriz, la función cognitiva y la conducción.

## INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

### **Relacionadas con el paracetamol:**

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

### **Relacionadas con la bromfeniramina maleato:**

La bromfeniramina puede interferir en las pruebas cutáneas que se realizan con extractos alérgicos, por lo que se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

### **Relacionadas con la cafeína:**

Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxitriptofano, así como de catecolaminas.

Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

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

Debido a las altas concentraciones de urea del ácido vainillilmandélico, de catecolaminas puede producir un falso positivo en el diagnóstico del feocromocitoma o del neuroblastoma. Se debe prohibir la toma de cafeína durante las pruebas para diagnosticar estas enfermedades.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo:

Este medicamento, debido a su contenido en bromfeniramina, no se puede utilizar durante el tercer trimestre del embarazo y durante los dos primeros, sólo se podría utilizar cuando el potencial beneficio riesgo justifique el posible riesgo para el feto.

### Lactancia:

Debido al riesgo potencial de que se produzcan reacciones adversas graves en el niño debido a la bromfeniramina, se debe elegir entre el tratamiento con este medicamento o continuar con la lactancia materna.

### Embarazo

**Paracetamol:** aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta. Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

**Cafeína:** no se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

**Bromfeniramina maleato:** no hay experiencia adecuada del uso de bromfeniramina maleato en embarazadas. Debido al riesgo de que se produzcan reacciones adversas graves (p.e. convulsiones) en neonatos, no se puede administrar durante el tercer trimestre del embarazo y durante los dos primeros, solo se podría, cuando el potencial beneficio riesgo justifique el posible riesgo para el feto.

### Lactancia

**Paracetamol:** no se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µ moles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

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

**Bromfeniramina maleato:** se ha reportado que los antihistamínicos H1 se excretan en leche materna, recibiendo el lactante aproximadamente 0,1% de la dosis oral materna administrada, y desencadenando sedación y otros efectos adversos en el niño. Debido al riesgo potencial de que se produzcan reacciones adversas graves en el niño debido a la bromfeniramina, se debe elegir entre el tratamiento con este medicamento o continuar con la lactancia materna. Además se ha observado irritabilidad, llanto excesivo y alteraciones del sueño en un niño lactante cuya madre estaba tratada con bromfeniramina y pseudoefedrina; el comportamiento del niño se normalizó al cabo de 12 horas después de que la madre dejara el tratamiento.

### Embarazo

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

Se tendrá en cuenta que la administración de este medicamento puede influir negativamente en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria debido a su contenido en bromfeniramina, que puede producir somnolencia, especialmente si se administra simultáneamente con bebidas alcohólicas. Por lo que antes de conducir se debe comprobar que el medicamento no produce dicho efecto en el paciente.

Asimismo, ya que los antihistamínicos pueden reforzar los efectos negativos del alcohol en la coordinación locomotriz, la función cognitiva y la conducción, su uso concurrente con alcohol puede aumentar el riesgo de accidentes.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de las que más se ha informado durante el periodo de utilización de paracetamol, cafeína y bromfeniramina son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica, estimulación del SNC, trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso.

Como la mayoría de las reacciones adversas están basadas en notificaciones espontáneas postcomercialización, no se puede precisar la frecuencia estimada de: midriasis, ojos secos, estreñimiento, deficiencia cognitiva, dolor abdominal y fatiga.

#### Relacionadas con el paracetamol:

Frecuencia		
Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Trastornos vasculares.	Hipotensión.
	Trastornos hepatobiliares.	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	Malestar.
Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Hipoglucemia.
	Trastornos hepatobiliares.	Hepatotoxicidad (ictericia).
	Trastornos renales y urinarios.	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 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.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Reacciones cutáneas graves.

#### Relacionadas con la bromfeniramina maleato:

Frecuencia		
Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Trastornos del sistema nervioso.	Efectos extrapiramidales, convulsiones, temblor.



	Trastornos cardiovasculares.	Hipotensión, arritmias, palpitaciones.
Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Trastornos del sistema nervioso.	Somnolencia, estimulación paradójica, cefalea, alteración psicomotora.
	Trastornos oculares.	Visión borrosa.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Aumento secreciones respiratorias.
	Trastornos gastrointestinales.	Boca seca, molestias gastrointestinales.
	Trastornos renales y urinarios.	Retención urinaria.

### Relacionadas con la cafeína:

**Frecuencia:** Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han informado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Con mucha frecuencia ( $\geq 1/10$ )	Trastornos del sistema nervioso.	Insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado.
Frecuentemente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Trastornos gastrointestinales.	Náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal.

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

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

## 4.9. Sobredosis

### Paracetamol

Se recomiendan entre 10-15 mg/kg de paracetamol como dosis única y 60 mg/kg como dosis máxima diaria, no deben excederse estos niveles. La mínima dosis tóxica (en una sola toma) es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales.

La sintomatología por sobredosis de paracetamol incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.

**Una sobredosis de paracetamol puede causar hepatotoxicidad potencialmente mortal**, la cual ocurre entre 12 y 48 horas después de la ingestión, con aumento en los niveles de transaminasas, bilirrubina y tiempo de protrombina. 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.

Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. Pueden darse cambios en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En literatura se ha reportado la posibilidad de arritmias cardíacas.

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.

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, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol que debe utilizarse dentro de las 10 primeras horas: 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. 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.

**2. 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.

La administración de carbón activado no puede ser elegida de manera rutinaria pero puede considerarse si han pasado menos de 2 horas desde la ingestión de la dosis tóxica.

La descontaminación gastrointestinal puede ser particularmente importante si no se puede administrar acetilcisteína dentro de las primeras 8 horas tras la ingestión.

## Cafeína

La dosis letal estimada en adultos es de 5 a 10 gramos. Los síntomas más tempranos que aparecen en caso de sobredosificación de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones, rigidez, alteración del estado de conciencia y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

De acuerdo a los hallazgos en estudios en animales, los síntomas de sobredosis grave pueden presentarse con efectos cardiovasculares incluyendo taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, y fibrilación ventricular. También se ha descrito rhabdomiólisis en casos de sobredosis de cafeína.

Tratamiento: los pacientes deben recibir medidas generales de soporte (hidratación y mantenimiento de los signos vitales).

### **Bromfeniramina maleato**

En caso de sobredosificación debe iniciarse inmediatamente el tratamiento de urgencia.

La sobredosis de antihistamínicos puede conllevar la muerte debido a reacciones adversas como convulsiones, coma, depresión cardiorrespiratoria, edema cerebral, fallo renal agudo o depresión de la médula ósea.

Los efectos de una sobredosificación con antihistamínicos pueden variar desde depresión del sistema nervioso central (efecto sedante, apnea, disminución de la lucidez mental, colapso cardiovascular) a estimulación (insomnio, alucinaciones, temblores o convulsiones).

En dosis mayores los simpaticomiméticos pueden causar vértigo, dolor de cabeza, náuseas, vómito, sudoración, sed, taquicardia, dolor precordial, palpitaciones, dificultad en la micción, debilidad y tensión muscular, ansiedad, inquietud e insomnio.

Tratamiento: el tratamiento a seguir tras altas dosis de antihistamínicos debe incluir medidas de soporte como el vaciado gástrico (por carbón activado administrado con agua y lavado gástrico), administración de anticonvulsionantes y hemodiálisis. Las soluciones de lavado a elegir son salina isotónica y salina al 0,5. Los purgantes salinos atraen agua al intestino por osmosis y por ello, pueden ser valiosos por sus acciones en la dilución rápida del contenido del intestino. Después del tratamiento de emergencia, el paciente deberá continuar bajo control médico.

El tratamiento de los signos y síntomas de sobredosificación debe ser coadyuvante y sintomático. Aunque no se disponen de antídotos específicos, el tratamiento con fisostigmina bajo supervisión médica puede revertir los efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central. Sin embargo, la fisostigmina está contraindicada en presencia de alteraciones cardiovasculares y arritmias como taquicardia de complejo amplio. No deben emplearse estimulantes (agentes analépticos). La hipotensión puede tratarse con vasopresores. Para controlar las convulsiones pueden administrarse barbitúricos de corta duración, diazepam o paraldehído. La fiebre alta, especialmente en niños, puede requerir tratamiento con baños de agua tibia o mantas hipotérmicas. En caso de apnea se debe aplicar respiración asistida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado. Código ATC: R05X.

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

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

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

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

En contraste a los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINEs) o a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX), la acción antiinflamatoria del paracetamol es muy débil, no afecta a la función plaquetaria y no aumenta el sangrado (por cirugía o irritación gástrica).

La **cafeína** bloquea receptores de la adenosina de los subtipos A1, A2A y A2B. La cafeína es un potente inhibidor competitivo de la fosfodiesterasa, la enzima responsable de la inactivación de la 3', 5' – adenosina monofosfatasa cíclica (AMPc). Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. Se ha demostrado in-vitro que niveles altos de AMPc ejercen de mediador en actividades celulares como la relajación de la musculatura lisa. Además, uno de estos subtipos de receptores, el A1, juega un papel importante ya que regula los mecanismos de neurotransmisión. En este sentido, parece que la cafeína incrementa levemente la liberación de noradrenalina y de dopamina, potenciando la actividad neural de numerosas áreas cerebrales.

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

La **bromfeniramina** es un antagonista de los receptores H1 de la histamina, altamente eficaz. De los diferentes estudios en este campo se conoce que el efecto antihistamínico reduce la permeabilidad capilar y de las membranas celulares produciendo una disminución de la secreción y congestión de las membranas mucosas inflamadas del tracto respiratorio superior.

Esta disminución de la permeabilidad, que parece ser independiente de la histamina y del proceso alérgico, aparece independientemente de cuál sea la causa del incremento de la permeabilidad.

La utilización de bromfeniramina en animales de experimentación ha puesto de manifiesto efectos antitusígenos y estimulantes de la circulación. Al mismo tiempo posee un leve efecto sedante.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral, la biodisponibilidad del **paracetamol** es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10-25%. 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 paracetamol se distribuye ampliamente a través de la mayoría de tejidos corporales y fluidos. A pH fisiológico no está ionizado y atraviesa libremente la barrera hematoencefálica, penetrando en el fluido cerebroespinal y la placenta. Se secreta en leche materna.

El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la

cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

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

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

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

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

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

La **bromfeniramina** se absorbe bien tras la administración oral o parenteral. Se ha reportado que el alivio sintomático comienza 15-30 minutos después de la administración, y alcanza su pico de 1 a 3 horas después. La duración de su acción terapéutica es variable según los diferentes pacientes y va de 3 a 12 horas.

Como la mayoría de antihistamínicos se metaboliza en el hígado a través del sistema citocromo P-450. Su vida media es de unas 24 horas. El tiempo hasta el pico sérico máximo tras la administración oral es de 5 horas. Se elimina por vía renal.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Con relación a la **bromfeniramina**, los estudios de reproducción en rata y ratón, con dosis de hasta 16 veces la dosis máxima para humanos no muestran evidencia de daño en la fertilidad ni en el feto. No se conoce si puede afectar a la fertilidad en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

- Celulosa microcristalina
- carboximetilalmidón sódico (tipo A)
- crospovidona
- hipromelosa
- celulosa en polvo
- estearato de magnesio
- glicerol (E-422)
- sílice coloidal anhidra
- dióxido de titanio (E-171)
- macrogol
- talco

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

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

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Blíster de PVC/Aluminio.

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Vicks, S.L.

Avda. Bruselas, 24

28108 Alcobendas (Madrid) España

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

33.844

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

10/05/1960

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

Enero 2020