

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iniston Tos y Congestión jarabe

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml contiene:

Triprolidina hidrocloreuro0,25 mg

Pseudoefedrina hidrocloreuro6,00 mg

Dextrometorfano hidrobromuro.....2,00 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Sacarosa 0,57 g, Etanol (5% v/v), Sorbitol (E-420) 0,2 g, Parahidroxibenzoato de metilo (E-218) 1 mg, Rojo cochinitilla A (Ponceau 4R) (E-124) 0,16 mg y Benzoato sódico (E-211) 1 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

Líquido claro, de color rojo con olor característico.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de la tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa) acompañada de rinorrea y congestión nasal asociadas a resfriado común y gripe en adultos y niños a partir de 6 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años:

10 ml cada 6-8 horas. No tomar más de 4 veces al día. La dosis máxima diaria es de 40 ml *Población pediátrica:*

Niños de 6 a 12 años: 5 ml cada 8 horas. No tomar más de 3 veces al día.. No administrar a niños menores de 6 años. Está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda la misma dosis que para adultos, pero se aconseja monitorizar la función renal y/o hepática.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Medir la cantidad de medicamento a administrar con el vasito dosificador o la cucharilla que se adjunta en la caja. Lavar el vasito o la cucharilla después de cada dosificación. Beber un vaso de agua después de cada toma.

Se recomienda tomar este medicamento en las comidas y beber abundante cantidad de agua durante el tratamiento.

No se deben consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento porque puede provocar efectos adversos.

No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o naranja amarga. La ingesta concomitante de este medicamento con el resto de alimentos o bebidas no afecta a la eficacia del mismo.

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

Si el paciente empeora, si los síntomas persisten más de 5 días, o se acompañan de fiebre alta, erupciones en piel, dolor de cabeza persistente o dolor de garganta, se deberá evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. (ver sección 4.8)
- Tos asmática
- Tos productiva
- Insuficiencia respiratoria
- Tratamiento, concomitante o en las 2 semanas precedentes, con:
 - Antidepresivos IMAO. El uso concomitante de pseudoefedrina o dextrometorfano y este tipo de productos puede producir aumento de la tensión arterial o crisis hipertensivas. (ver sección 4.5).
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
 - Bupropión
 - Linezolid
 - Procarbazona
 - Selegilina (Ver sección 4.5).
 - Colitis ulcerosa
 - Hipersensibilidad conocida a otros simpaticomiméticos
 - Hipertensión grave o enfermedad coronaria o arterial grave
 - Glaucoma
 - Hipertiroidismo
- Primer trimestre del embarazo debido a su contenido en pseudoefedrina (ver sección 4.6) - Niños menores de 6 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso concomitante con medicamentos supresores de la tos.

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.

Los pacientes con una afección respiratoria persistente como enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial o donde la tos se acompaña de secreciones excesivas deben consultar a un médico antes de usar este producto.

Se han reportado reacciones cutáneas severas como pustulosis exantemática generalizada aguda muy raramente en productos que contienen pseudoefedrina. Esta erupción pustulosa aguda puede ocurrir dentro de los primeros 2 días de tratamiento, con fiebre y numerosas pústulas pequeñas, principalmente no foliculares, que se originan en un eritema edematoso diseminado y principalmente localizado en los pliegues cutáneos, el tronco y las extremidades superiores. Los pacientes deben ser monitoorizados cuidadosamente. Si se presentan signos y síntomas como la formación de pequeñas pústulas, con o sin pirexia o eritema, se debe suspender el tratamiento con pseudoefedrina y consultar a un médico. (ver la Sección 4.8).

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 y dependencia de dextrometorfano. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. (Ver sección 4.9) Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10% de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes con uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 pueden experimentar efectos exagerados y/o prolongados del dextrometorfano. Por lo tanto, debe tenerse precaución y consultar a un médico o farmacéutico en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5). Hable con su médico o farmacéutico: si le han dicho que es un metabolizador lento de CYP2D6 o está tomando otros medicamentos

Síndrome serotoninérgico

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

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

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con Iniston Tos y Congestión.

No se debe administrar con otros medicamentos que contengan descongestivos nasales.

Se deberá evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

- enfermedades cardiovasculares, como arritmias e isquemia cardiaca

V08

- diabetes mellitus (puede aumentar la concentración de glucosa en sangre)
- predisposición al glaucoma
- hipertrofia prostática
- úlcera péptica estenosante

Colitis Isquémica

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

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con este medicamento, por lo que se recomienda evaluar la relación beneficio/riesgo y evaluar la situación clínica de los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 6 años.

Mayores de 60 años

Debido a su contenido en pseudoefedrina, esta población puede ser especialmente sensible a los efectos adversos de las aminas simpaticomiméticas. La sobredosis que se puede producir de dichas aminas simpaticomiméticas en dichos pacientes, puede causar alucinaciones, depresión del SNC, convulsiones y muerte.

El principio activo dextrometorfano es potencialmente adictivo por lo que su uso prolongado puede provocar tolerancia y dependencia mental y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia especialmente para adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso a drogas o uso de sustancias psicoactivas, solo se les administrará este principio activo bajo estricto control médico y por períodos cortos de tiempo.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 5,67 de **sacarosa** por dosis. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 5,67 g de sacarosa por dosis de 10 ml, lo que debe de ser tenido en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Puede producir caries.

Este medicamento contiene aproximadamente 0,431 g de alcohol (etanol) por dosis de 10 ml, lo que equivale a 43,1 mg/ml. Una dosis de 40 ml administrada a un niño de 12 años con un peso de 35 kg o a un adulto con un peso de 70 kg sería igual a la exposición de 49,26 mg/kg y 24,63 mg/kg, respectivamente. La administración concomitante de medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol

podría dar lugar a la acumulación de etanol y provocar efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad metabólica reducida o inmadura

Este medicamento contiene 2 g de **sorbitol** (E- 420) por cada dosis de 10 ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene **parahidroxibenzoato de metilo** (E- 218).

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene **rojo Ponceau 4 R** (E-124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene 10 mg de **benzoato sódico** (E-211) por dosis de 10 ml. El aumento de la bilirrubinemia seguido al desplazamiento de la albúmina puede aumentar la ictericia neonatal que puede dar lugar a kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral). El benzoato sódico puede aumentar el riesgo de ictericia (color amarillo de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis de 10 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas a dextrometorfano:

- AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib). En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con **celecoxib, parecoxib o valdecoxib** por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.
 - Antiarrítmicos (**amiodarona o quinidina**). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) 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 **procarbazina, 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.
- **Haloperidol**: como inhibe el isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.

- El consumo de **alcohol** durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- **Inhibidores de CYP2D6:** el dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. la fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano. El metoprolol, un sustrato de CYP2D6, administrado concomitantemente con dextrometorfano provoca la prolongación de su metabolismo. El isovuconazol, un inhibidor de CYP3A4 e inductor de CYP2B6, administrado concomitantemente con dextrometorfano provoca el incremento de AUC y Cmax del dextrometorfano un 18 y 17 %, respectivamente.
- No administrar conjuntamente con **zumos de pomelo o de naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

Interacciones debidas a pseudoefedrina:

- **Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico, citratos):** pueden inhibir la excreción renal de la pseudoefedrina con posible prolongación de su acción y toxicidad.
- **Alcaloides de la rauwolfia:** posible inhibición de la acción de la pseudoefedrina y reducción del efecto antihipertensivo de los alcaloides.
- **Anestésicos por inhalación:** posible aumento del riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca
- Antihipertensivos o diuréticos usados como antihipertensivos: con algunos como los **betabloqueantes, metildopa, reserpina y guanetidina** puede haber una disminución de sus efectos antihipertensivos; se recomienda monitorización del paciente
- **Bloqueantes beta-adrenérgicos:** probable inhibición de sus efectos y riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardíaco, por lo que se requiere monitorización cardíaca y de la tensión arterial.
- **Estimulantes del SNC (anfetaminas, xantinas):** probable estimulación aditiva del SNC que puede ser excesiva y causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente convulsiones o arritmias cardíacas; se recomienda observación clínica del paciente
- **Glucósidos digitálicos:** posible aumento de riesgo de arritmias cardíacas
- **Hormonas tiroideas:** posible aumento de los efectos tanto de las hormonas tiroideas como de la pseudoefedrina.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** se debe evitar la administración conjunta de este medicamento e incluso en los 15 días posteriores a la finalización del tratamiento con IMAO (antidepresivos como **tranilcipromina, moclobemida**, para la enfermedad de Parkinson como **selegilina**, anticancerosos como **procabazina**, o antiinfecciosos como **linezolida**) ya que la pseudoefedrina posee propiedades vasoconstrictoras estimulando los receptores adrenérgicos y desplazando la norepinefrina de los lugares de almacenamiento en las neuronas. Como los IMAO impiden el metabolismo de las aminas simpaticomiméticas y aumentan la liberación de norepinefrina en el tejido nervioso adrenérgico, pueden potenciar el efecto presor de la pseudoefedrina y dar lugar a hipertensión grave, hiperpirexia y dolor de cabeza.
- **Levodopa:** posible incremento de la posibilidad de arritmias cardíacas.

- **Nitratos:** posible reducción de los efectos antianginosos de los nitratos.
- **Otros simpaticomiméticos:** posible producción de efectos aditivos, como aumento de la estimulación del SNC, efectos cardiovasculares e incremento de toxicidad de la pseudoefedrina.
 - **Cocaína:** además de aumentar la estimulación del SNC, el uso simultáneo con pseudoefedrina puede aumentar los efectos cardiovasculares y el riesgo de efectos adversos.

Interacciones debidas a triprolidina:

- Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central (p. ej.: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos, procarbazona, etc.) se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos, como la triprolidina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), 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 (como Belladona o alcaloides de la Belladona): se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como triprolidina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico (ver sección 4.4).
- Fosfenitoína y fenitoína: aumento de riesgo de toxicidad por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmos, temblor).
- Medicamentos ototóxicos: se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.
- Medicamentos fotosensibilizantes: se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

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

Pruebas cutáneas que utilizan alérgenos: la triprolidina puede interferir con ellas y se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Iniston Tos y Congestión está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, no se debería administrar durante el embarazo ni durante la lactancia, excepto si el posible beneficio justificase el riesgo potencial para el feto.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes para la combinación de dextrometorfano y pseudoefedrina.

Embarazo

Dextrometorfano: No hay estudios adecuados y bien controlados de dextrometorfano en mujeres embarazadas. Pregunte a su médico antes de usar este medicamento durante el embarazo.

Pseudoefedrina: La pseudoefedrina está contraindicada en el primer trimestre del embarazo. La pseudoefedrina atraviesa la barrera placentaria. Su uso durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con leves incrementos del riesgo de aparición de 3 tipos de malformaciones: gastroquisis y atresia

V08

del intestino delgado por disrupción vascular, y microsomía hemifacial. El riesgo es mayor en mujeres fumadoras.

Triprolidina: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Lactancia

Dextrometorfano: No hay estudios adecuados y bien controlados de dextrometorfano en mujeres lactantes. No se sabe si el dextrometorfano o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Pregunte a su médico antes de usar este medicamento en la lactancia

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

Triprolidina: 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 triprolidina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Fertilidad

Se han detectado alteraciones en la fertilidad en animales con pseudoefedrina a dosis superiores a las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

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

precaución si conduce un vehículo o utiliza maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Datos de ensayos clínicos:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos en estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con pseudoefedrina como único ingrediente activo: boca seca, náuseas, mareos, insomnio y nerviosismo.

Datos post-comercialización:

Durante el periodo de utilización de la asociación de

- dextrometorfano
- pseudoefedrina,
- combinación de pseudoefedrina y dextrometorfano
- combinación de pseudoefedrina y triprolidina,

se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Se han notificado con mayor frecuencia:

<p>□ Clasificación de órganos sistema MEDRA</p>	<p>Expresados según la frecuencia estimada de los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos:</p> <p>Frecuencia desconocida</p> <p>Expresados por categoría de frecuencia estimada de</p>
	<p>los reportes espontáneos de reacciones adversas: Muy raro (<1/10,000 personas)</p>
<p>Trastornos psiquiátricos</p>	<p>Ansiedad</p> <p>Estado de animo eufórico</p> <p>Alucinaciones</p> <p>Alucinaciones visuales</p> <p>Irritabilidad</p> <p>Agitación</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso</p>	<p>Accidente cerebrovascular</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Parestesia</p> <p>Hiperactividad psicomotora</p> <p>Somnolencia</p> <p>Tremor</p>
<p>Trastornos cardíacos</p>	<p>Arritmia</p> <p>Infarto de miocardio</p> <p>Palpitaciones</p> <p>Taquicardia (frecuencia desconocida)</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</p>	<p>Epistaxis</p>

Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal Dolor abdominal Colitis isquémica Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Pustulosis eritematosa generalizada aguda Angioedema Prurito Sarpullido Urticaria Sarpullido eritematoso
Trastornos renales y urinarios	Disuria Retención urinaria
Trastornos inmunitarios	Hipersensibilidad Hipersensibilidad a la medicina
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito ^b
Investigaciones	Aumento de la presión sanguínea
Trastornos generales	Fatiga

a: Estos eventos se han informado muy raramente en la seguridad posterior a la comercialización. Un reciente estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) no proporcionó ninguna evidencia de un mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular asociado con el uso de vasoconstrictores para la descongestión nasal, incluida la pseudoefedrina.

b: La frecuencia indicada para la disminución del apetito está alineada con dextrometorfano/pseudoefedrina.

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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Dextrometorfano:

Síntomas y signos:

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

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

Se han observado casos de intoxicación por bromuro durante el uso concomitante con medicamentos de venta libre que contienen bromuro o con una sobredosis de dextrometorfano hidrobromuro.

Tratamiento:

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

Pseudoefedrina:

La sobredosis de pseudoefedrina produce síntomas relacionados con la estimulación del sistema nervioso central y cardiovascular. Como otros agentes simpaticomiméticos, los síntomas de sobredosificación incluyen: respiración rápida, excitación, nerviosismo, irritabilidad, inquietud, temblores, convulsiones, palpitaciones, hipertensión, arritmias y dificultad en la micción. En casos graves puede aparecer hipopotasemia, psicosis, convulsiones, coma y crisis hipertensivas.

Los eméticos y el lavado gástrico deben iniciarse dentro de las 4 horas siguientes a la sobredosis para que sean efectivos. El carbón adsorbente solo es útil si se administra durante la primera hora.

En la intoxicación por pseudoefedrina la diuresis forzada aumentará la eliminación de la misma, siempre y cuando la función renal sea adecuada. No obstante, en los casos de sobredosis grave no se recomienda la diuresis. Monitorizar la función cardíaca y cuantificar los electrolitos del suero. Si existen signos de toxicidad cardíaca puede estar indicado el uso de *propranolol* por vía IV. La hipopotasemia se puede tratar con una infusión lenta de una solución diluida de cloruro de potasio, monitorizando la concentración sérica de potasio durante la administración y durante varias horas después. En caso de producirse delirio y convulsiones administrara *diazepam* por vía IV.

Tripolidina:

La sobredosis de tripolidina puede producir síntomas como son: efectos anticolinérgicos (torpeza o inestabilidad, somnolencia intensa, sequedad de boca, nariz o garganta graves, rubor, disnea), arritmias cardíacas, estimulación o depresión del SNC, hipotensión (sensación de desmayo); la estimulación del sistema nervioso central es más probable en la población pediátrica y en personas mayores, causando ataxia, excitación, temblores, psicosis, alucinaciones, convulsiones e insomnio, también puede aparecer hiperpirexia; en adultos es más común la depresión del SNC, con somnolencia, coma, convulsiones, progresando a insuficiencia respiratoria y colapso cardiovascular.

El tratamiento de la sobredosis de tripolidina es sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema respiratorio; preparados para la tos y el resfriado; Supresores de la tos excluyendo combinaciones con expectorantes; Combinaciones. Código ATC: R05DA20.

Dextrometorfano

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

Pseudoefedrina

Pseudoefedrina un estereoisómero de la efedrina que se comporta como agonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos, y en menor medida de los receptores beta. La estimulación de los receptores $\alpha 1$ adrenérgicos localizados en la cavidad de los vasos sanguíneos incluidos los de la mucosa nasal resulta en vasoconstricción, disminuye el volumen sanguíneo y se produce una reducción en el volumen de la mucosa nasal (descongestión nasal). Por otra parte, el efecto agonista sobre receptores beta podría dar lugar a broncodilatación, disminuyendo la resistencia al flujo de aire.

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

Tripolidina

La tripolidina es una alquilamina y un antagonista H1 de primera generación. Es un inhibidor competitivo reversible de la unión a la histamina al receptor H1. Los antagonistas de primera generación del receptor H alivian los síntomas relacionados con la histamina asociados con rinitis alérgica, tales como los estornudos, prurito, rinorrea y síntomas oculares. Los antagonistas H1 de tipo alquilamina son los más potentes y los que menos tienden a producir somnolencia, aunque podría darse un efecto sedante en determinados pacientes. La estimulación del SNC es más común en este tipo de estructura molecular. La tripolidina también es un inhibidor competitivo de la acetilcolina para los receptores muscarínicos. Sus propiedades anticolinérgicas pueden contribuir a reducir los estornudos, la rinorrea y el volumen de producción de fluidos nasales para el tratamiento del resfriado común.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dextrometorfano:

- **Absorción:** Tras la administración oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la Cmax alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas
- **Biotransformación:** El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYP2D6) está determinada

genéticamente 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 dextrometorfano (también conocido como 3hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroxi morfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

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

- Eliminación: El dextrometorfano se excreta en orina, de forma inalterada o como metabolitos. La semivida de eliminación del dextrometorfano es de 3,4 a 5,6 horas.
- Farmacocinética en situaciones especiales:

Metabolizadores lentos. Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextrometorfano, que se hereda con patrón autosómico recesivo, presentando unos niveles plasmáticos hasta 20 veces superiores a los normales. La semivida de eliminación puede llegar hasta 45 horas.

Pseudoefedrina:

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

Los efectos pueden prolongarse hasta 12 horas tras la administración de 120 mg por vía oral en formas de liberación prolongada. Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan a la absorción.

- Distribución: El volumen de distribución de la pseudoefedrina oscila desde 2.3 hasta 3.3 L/Kg. Hasta el 0.7% de una única dosis oral de 60 mg de pseudoefedrina puede ser distribuida en la leche materna durante 24 horas. Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas.
- Biotransformación: La pseudoefedrina se metaboliza por N-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al 1%, dando lugar al metabolito nor-pseudoefedrina.
- Eliminación: Tanto la pseudoefedrina como su metabolito hepático se eliminan por orina, con un 55-96% de la pseudoefedrina inalterada. La eliminación de la pseudoefedrina es pH dependiente, y se acelera en orina ácida. La semivida de eliminación es de 3-6 horas (pH = 5) o de 9-16 horas (pH = 8). El Cl es de 7,3-7,6 ml/minuto/kg.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Niños: Tras administrar una dosis de 30-60 mg de pseudoefedrina en niños de 6-12 años, se obtuvieron valores de C_{max} entre 244 y 492 ng/ml al cabo de 2,1 y 2,4 horas y de V_d de 2,6 y 2,4 l/kg respectivamente. Presenta una semivida de eliminación similar a la de adultos. El Cl es algo mayor que en adultos, con valores de 10,3-9,2 ml/minuto/kg.
- Insuficiencia renal: No existen datos farmacocinéticos de pseudoefedrina en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, una disfunción renal puede disminuir el aclaramiento renal ya que pseudoefedrina es principalmente excretado por orina de forma inalterada.
- Insuficiencia hepática: No existen datos farmacocinéticos disponibles de pseudoefedrina en pacientes con insuficiencia hepática.

Triprolidina:

- Absorción: La triprolidina parece absorberse bien sin mostrar niveles en suero sanguíneo después de 12 horas. El pico en concentración sanguínea se obtiene entre 1 y 2 horas después de su administración, para dosis entre 0,04 mg/kg y 5 mg.
- Distribución: La triprolidina se puede detectar en plasma a los 30 minutos de su administración oral, con una unión a proteínas aproximadamente del 90%. Su V_d para dosis entre 2,5 mg y 5 mg se mueve entre 5,5 y 8,7 l/kg.
- Metabolismo: La triprolidina tiene biodisponibilidad oral variable, posiblemente por sufrir un efecto de primer paso hepático.
- Eliminación: La triprolidina se elimina a través de la orina, con un porcentaje de un 1,3% a lo largo de 24 horas para una dosis administrada de 0,04 mg/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Dextrometorfano:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

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

No se dispone de estudios de carcinogénesis.

Pseudoefedrina:

En los estudios de toxicidad a dosis única y de toxicidad a dosis repetidas se produjeron efectos atribuidos a la farmacología exagerada de la molécula (actividad simpaticomimética).

No se han detectado efectos genotóxicos en los test realizados. No se dispone de estudios de carcinogénesis.

Se ha demostrado en animales, que la pseudoefedrina reduce el peso medio, la longitud y el índice de osificación del esqueleto del feto a dosis tóxicas para la madre.

En un estudio de fertilidad en ratas macho la pseudoefedrina administrada por vía intraperitoneal a dosis de aproximadamente 4 veces la máxima dosis recomendada en humanos demostró inducir anomalías del esperma y aumentar la actividad apoptótica en el testículo. A dosis de aproximadamente 6 veces la máxima dosis recomendada en humanos se observó, además, un descenso en el número de espermatozoides.

Sin embargo, la administración oral de pseudoefedrina no produjo alteraciones en la fertilidad en ratas macho a niveles de dosis de aproximadamente 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos ni en ratas hembra a una dosis próxima a la dosis máxima recomendada en humanos.

Tripolidina:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y potencial carcinogénico.

Tripolidina no produjo efectos teratogénicos en ratas y conejos a dosis de hasta aproximadamente 130 y 260 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos. No se dispone de estudios de fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa
Solución de sorbitol (70%) (E-420)
Etanol (5% v/v)
Benzoato sódico (E- 211)
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Aroma de zarzamora
Rojo Cochinilla A (Ponceau 4R) (E-124)
Levomentol
Vainillina
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de 120 ml o 200 ml, cerrado con una cápsula de aluminio con barniz interior plateado.

Incluye cucharilla en el formato de 120 ml y vasito dosificador graduado en el formato de 200 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

V08

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Johnson & Johnson S.A.
Paseo de las Doce Estrellas 5-7
28042 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

38.249

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

Fecha de la primera autorización: 23-10-1962

Fecha de la última renovación: 31-10-2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020