

## MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO TERMINADO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

Medicamentos Total solución oral.

#### 1.1. Composición Cualitativa y Cuantitativa:

Cada 5 mL de solución contiene: 1 mg de maleato de clorfeniramina, 5 mg de bromhidrato de dextrometorfano monohidratado, 2.5 mg de hidrocloreuro de fenilefrina y 160 mg de acetaminofén. Para el resto de excipientes ver sección 6.1.

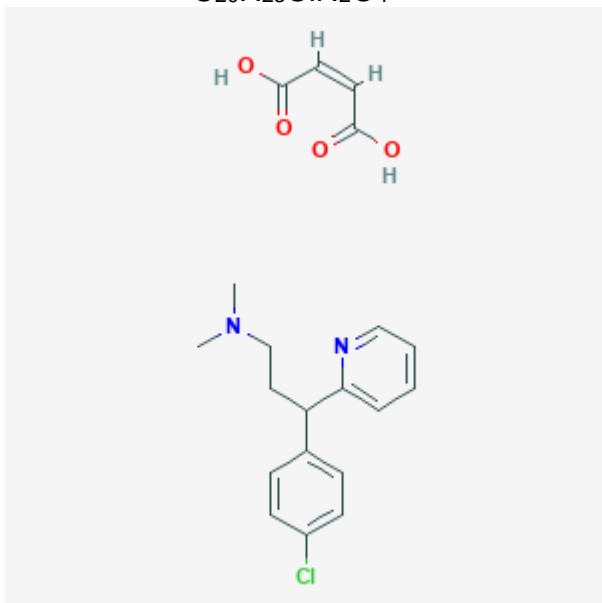
1.2. **Código ATC:** N02BE51 - Paracetamol, Combinaciones Excluyendo Psicodélicos.

### 2. FORMA FARMACÉUTICA:

Solución Oral.

### 3. ESTRUCTURA Y NOMBRE QUÍMICO DEL PRINCIPIO ACTIVO

- **Chlorpheniramine maleate**
  - (Z)-but-2-enedioic acid;3-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropan-1-amine
  - $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$

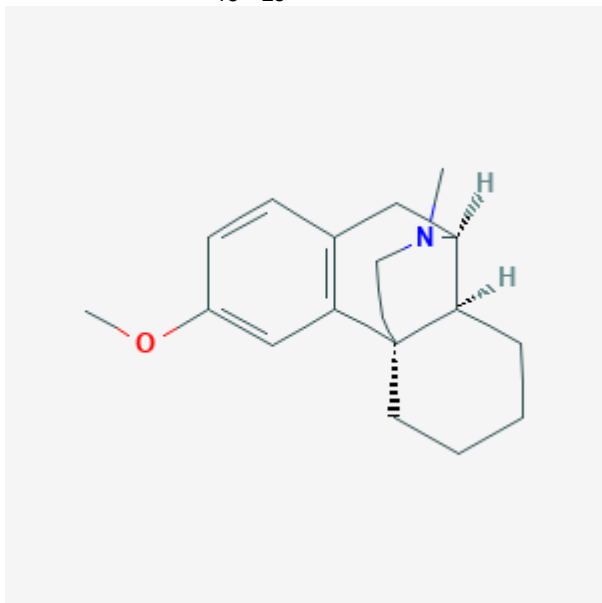




Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281068#section=3D-Conformer>

- **Dextromethorphan**

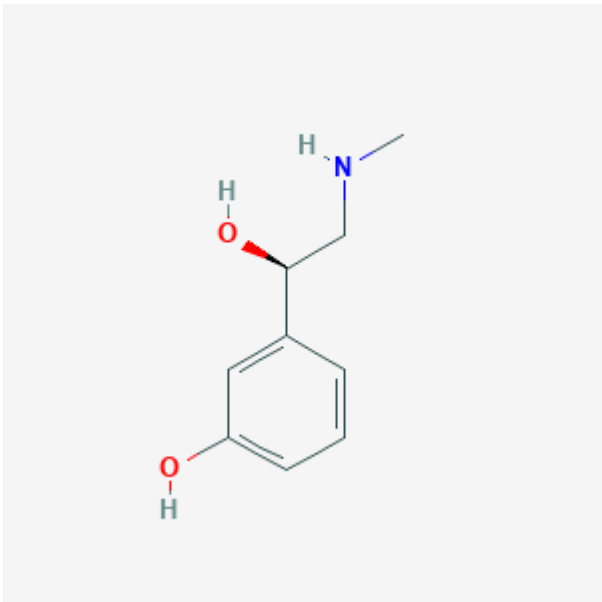
- 1*S*,9*S*,10*S*)-4-methoxy-17-methyl-17-azatetracyclo[7.5.3.0<sup>1,10</sup>.0<sup>2,7</sup>]heptadeca-2(7),3,5-triene
- C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO



Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5360696>

- **Phenylephrine**

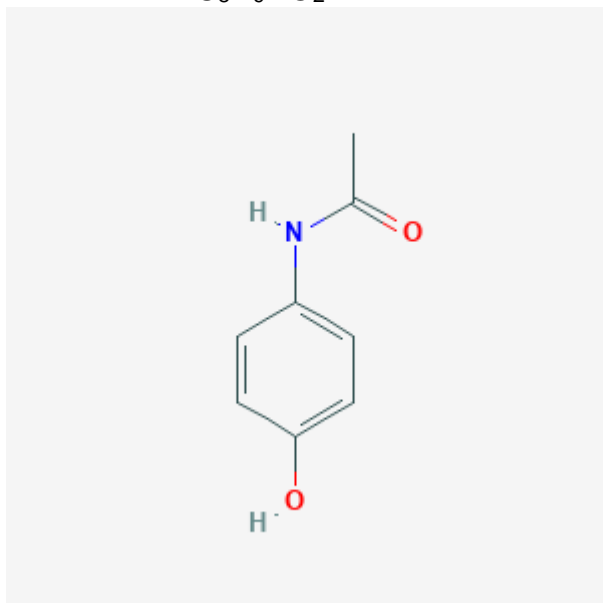
- 3-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]phenol
- C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>





Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6041#section=Structures>

- **Acetaminophen**
  - N-(4-hydroxyphenyl)acetamide
  - C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>



Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983#section=2D-Structure>

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

### 4.1. Propiedades Farmacodinámicas:

- **Acetaminofén:** es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo exacto de la acción del acetaminofén 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 acetaminofén 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 acetaminofén no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos. El acetaminofén estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. La acción antipirética está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.
- **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.

- 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.
- 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.

#### 4.2. Propiedades Farmacocinéticas:

- Acetaminofén: 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 acetaminofén 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 acetaminofén 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: Tras la administración oral se absorbe rápidamente 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 si se administra en las formas de dosificación convencionales. Sufre un intenso metabolismo de primer paso en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 y CYP 3 A4 del citocromo P-450, formándose derivados desmetilados como el dextrorfano, que presenta cierta actividad. El metabolito principal es el dextrorfano, pero se forman también (+)-3-metoximorfinano y (+)-3-hidroximorfinano. 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.



- Fenilefrina: se absorbe 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.
- Clorfeniramina: 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.

## 5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursen con dolor leve o moderado, fiebre, tos improductiva, congestión y secreción nasal.

## 6. CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes de este medicamento. Pueden aparecer fenómenos de hipersensibilidad cruzada en aquellos pacientes sensibles a otros antihistamínicos o aminas simpaticomiméticas.
- Insuficiencia renal o hepática 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.

## 7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

- El acetaminofén 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 acetaminofén puede producir un aumento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT).
- En general, una administración continuada de acetaminofén, especialmente la administración de acetaminofén 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 acetaminofén a dosis terapéuticas.
- La administración de acetaminofén 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 acetaminofén 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 acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén.
- 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 acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes.
- Se debe limitar la automedicación con acetaminofén 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





acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén.

- Se debe evitar el uso concomitante de acetaminofén junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén, ya que el uso simultáneo de más de un medicamento que contenga acetaminofén, puede dar lugar a cuadros de intoxicación.

Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén. 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 abuso con el dextrometorfano, particularmente por parte de adolescentes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves.
- 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.

Precauciones sobre excipientes:

Este medicamento contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerina.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 6.6% de alcohol etílico, que se corresponde con una cantidad de 0.33 g por 5 mL, lo que equivale a 8.4 mL de cerveza y 3.5 mL de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido de etanol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene FD&C amarillo #5 y FD&C amarillo #6. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

### 7.1. Embarazo y lactancia:

*Embarazo:*

- Acetaminofén: datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de acetaminofén, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido. Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos fototóxicos. Por lo que bajo condiciones normales de uso, el acetaminofén se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio- riesgo. No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el acetaminofén atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar acetaminofén salvo en caso de necesidad y bajo prescripción médica.
- 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.

- 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.

#### *Lactancia:*

- Acetaminofén: el acetaminofén se excreta por la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. El acetaminofén se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.
- Dextrometorfano: No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna, 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.

## **7.2. Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar máquinas:**

La influencia de Medicamentos Total 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.

## **8. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

### **Interacciones debidas al Paracetamol:**

El acetaminofén 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 acetaminofén con potentes inductores enzimáticos del hígado (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén. Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): El acetaminofén (o sus metabolitos) interfieren con enzimas implicadas en el factor de síntesis de la coagulación de la vitamina K. Las interacciones entre el acetaminofén 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.
- Anticolinérgicos (propantelina): disminución en la absorción del acetaminofén, 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 acetaminofén 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 acetaminofén puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- Isoniazida: disminución del aclaramiento de acetaminofén, 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 acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- Probenecid: incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino.
- Tropicsetron y granisetron: la administración de estos medicamentos puede inhibir el efecto analgésico del acetaminofén.

#### **Interacciones debidas al Dextrometorfano:**

- AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib). 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.
- Depresores del SNC incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- Expectoantes 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.
- La administración de Dextrometorfano junto con compuestos que inhiben la CYP2D6 (como haloperidol) pueden 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.
- No administrar conjuntamente con zumo de toronja, 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 cardiaca, como glucósidos cardiacos 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 sistema nervioso central 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 monoaminooxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazina (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 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 paralítico.
- 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:**

- 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.

#### **9. REACCIONES ADVERSAS:**

- **Debidas al acetaminofén:**

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.

Frecuencia rara: Hipotensión, Niveles aumentados de transaminasas hepáticas, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (malestar),

Frecuencia muy rara: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, hipoglucemia, Hepatotoxicidad (ictericia), Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos, Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Frecuencia no conocida: Trastornos del recuento en la sangre que incluyen trombocitopenia púrpura y pancitopenia asociadas al paracetamol, reacciones alérgicas, reacción anafiláctica y shock anafiláctico, Mareos, vértigo y somnolencia, Broncoespasmo y asma incluyendo el síndrome de asma analgésico. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo como: 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). Náuseas, vómitos, molestias de estómago, diarrea y dolor abdominal. 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. Daño renal especialmente en casos de sobredosis.

- **Debidas al dextrometorfano:**

Durante el periodo de utilización del dextrometorfano, se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud: Se ha notificado que en algunos casos se ha producido somnolencia, mareo y vértigo y más raramente confusión mental y dolor de cabeza, 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. 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. Rash, urticaria, prurito, eritema, dermatitis alérgica. Se ha notificado que en algunos casos se ha producido estreñimiento, náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

- **Debidas a la fenilefrina:**

Durante el periodo de utilización de Fenilefrina se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud: Infarto de miocardio, arritmia ventricular, dolor precordial o malestar, bradicardia grave, aumento del trabajo cardíaco 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 cardíaca asociada a enfermedad cardíaca, palpitaciones (con altas dosis). Edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles). Hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles). 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, Disnea, distress respiratorio, Vómitos (con altas dosis), Disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria. Palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada, Hiperglucemia, hipocaliemia y acidosis metabólica, 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 la clorfeniramina:**

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. Visión borrosa, diplopía. Sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades. Sequedad de boca, pérdida de apetito, alteraciones de gusto u olfato, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico) que se pueden reducir con la administración junto con alimentos. Retención urinaria o dificultad al orinar. Aumento de la sudoración. Raramente discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, anemia aplásica o trombocitopenia), con síntomas como hemorragia no habitual, dolor de garganta o cansancio. Ocasionalmente excitación paradójica, especialmente con altas dosis y en niños o ancianos, caracterizada por inquietud, insomnio, temblores, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones. Tinnitus, laberintitis aguda. Tensión en el pecho, sibilancias. Hipotensión, hipertensión, edema. 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. Impotencia, adelantos en las menstruaciones. Raramente pueden producirse: colestasis, hepatitis u otros trastornos de la función hepática (con dolor de estómago o abdominal, orina oscura, etc.).

## 10. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Niños de 6 a 12 años: dos cucharaditas (10 mL) cada 4 horas.

Adultos y niños mayores de 12 años: 4 cucharaditas (20 mL) cada 4 horas.

No exceder de 5 dosis en 24 horas.

Este medicamento se administra por vía oral.

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

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

## 11. SOBREDOSIFICACIÓN:

Debido a los diferentes principios activos de Medicamentos Total, 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 acetaminofén:**

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, se puede desarrollar una ligera azotemia. Manifestaciones clínicas tras 3 o 5 días suelen ser ictericia, fiebre, fotor 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.

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.

### **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. 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.

## **12. DATOS FARMACÉUTICOS:**

### **12.1. Lista de excipientes:**

Propilenglicol, glicerina, sacarosa, alcohol etílico, propilparabeno, metilparabeno, ácido cítrico, citrato de sodio tribásico, sabor de uva, Opatint DG 9012 brown (FD&C amarillo #5, FD&C rojo #40, FD&C amarillo #6, FD&C azul #1), agua purificada.

### **12.2. Incompatibilidades:**

No aplicable. Ver el apartado 4.5 (Interacciones).

### **12.3. Período de validez:**

5 años.

### **12.4. Precauciones especiales de conservación:**

Conserve este medicamento fuera del alcance de los niños y a temperatura inferior a los 30 °C.

### **12.5. Naturaleza y contenido del envase:**



Frasco con 30 mL y 120 mL.

**13. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:**

**14. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO Y VERSIÓN DEL DOCUMENTO:**

Noviembre 2019  
Versión 1.0

**15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- <https://www.drugs.com/otc/104796/pediacare-childrens-plus-flu.html>  
(PediaCare Childrens Plus Flu. Laboratorio: Blacksmith Brands, Inc. NDC Code: 52183-365)
- <https://www.drugs.com/acetaminophen.html>
- <https://www.drugs.com/monograph/phenylephrine-hydrochloride.html>  
(AHFS DI Essentials. © Copyright 2017, Selected Revisions October 1, 2015. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 4500 East-West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland 20814.)
- <https://www.drugs.com/monograph/dextromethorphan-hydrobromide.html> (AHFS DI Essentials. © Copyright 2017, Selected Revisions February 1, 2016. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 4500 East-West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland 20814.)
- <https://www.drugs.com/mtm/chlorpheniramine.html>

Elaborado/Revisado por:  Asuntos Regulatorios	Aprobado por:  Regente Farmacéutico
---	---