

ACETAMINOFÉN + FENILEFRINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genfargrip® día

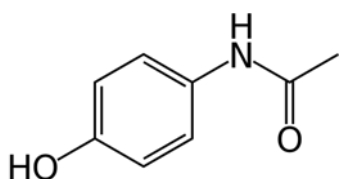
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de 6 g contiene:

Acetaminofén 500 mg

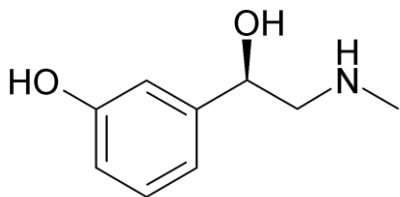
Fenilefrina clorhidrato 10 mg

Excipientes c.s.



Acetaminofén:

N-(4-hidroxifenil) acetamida



Fenilefrina:

3-[(1R)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol

3. FORMA FARMACÉUTICA

Genfargrip® día se presenta en forma de granulado para reconstituir a solución oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Medicación sintomática del resfriado común.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años: Un sobre cada 6 horas disuelto en agua, no exceder de 4 sobres en 24 horas. No se recomienda para niños menores de 12 años excepto por recomendación médica. No exceder la dosis recomendada.

Insuficiencia renal moderada (CLcr de 10 a 50 ml/min): no se necesita un ajuste de dosis unitaria, pero se recomienda que el intervalo entre dos tomas sea como mínimo de 6 horas (ver sección 4.4).

Adultos mayores de 65 años: No es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Forma de administración

Disuelva el contenido del sobre en un vaso de agua al clima o caliente y obtendrá una deliciosa bebida con sabor a naranja.

Con la toma concomitante de acetaminofén y alimentos, el tiempo de absorción de acetaminofén aumenta, debido a que los alimentos disminuyen la motilidad y el tiempo de tránsito gastrointestinal. Para un alivio rápido del dolor, tomar el medicamento sin comida, especialmente si ésta presenta un alto contenido en carbohidratos.

Vía de administración: Vía oral.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva. La medicación debe iniciarse al aparecer los primeros síntomas. A medida que estos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

Si los síntomas persisten por más de 5 días, se deberá evaluar la situación clínica.

No exceder las dosis recomendadas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al acetaminofén, a la Fenilefrina o a cualquiera de los componentes del producto.
- Afecciones cardíacas severas
- Hipertiroidismo
- Hipertensión
- Embarazo
- Lactancia
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal severa

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido al contenido en fenilefrina se deberá administrar con precaución en las siguientes situaciones: Diabetes, síndrome de Raynaud, enfermedad cardiovascular de leve a moderada e hipertensión controlada.

Debido a su contenido en acetaminofén:

La utilización de este medicamento en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor- al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g (4 sobres) al día.

Se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se ha manifestado en menos del 5%.

No debe usarse con otros productos simultáneamente que contengan acetaminofén. El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene acetaminofén, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9). En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 2 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.

Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén pueden producirse 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.

Uso en niños: No se recomienda para niños menores de 12 años excepto por recomendación médica.

Uso en ancianos: Los adultos mayores pueden ser más susceptibles a padecer efectos adversos estimulantes del SNC incluso a la dosis usual para adultos.

Advertencia sobre excipientes

- Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.
- Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilketonuria porque este medicamento se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.
- Contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.
- Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante FD&C No. 40. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.
- Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al acetaminofén:

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de 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):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado:** disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra rápidamente tras una sobredosis
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **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.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento de acetaminofén y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina:** aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Interacciones debidas a la fenilefrina:

- **Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):** se debe evitar su administración simultánea o se debe separar la administración de fenilefrina un mínimo de 15 días después de interrumpir un tratamiento de este tipo (tiempo que se estima necesario para que las enzimas MAO se recuperen del efecto inhibitor que inducen los IMAO que hace que se reduzca el metabolismo de la fenilefrina), tanto antidepresivos como fenelzina, isocarboxacida, nialamida, tranilcipromina o moclobemida o para tratamiento de la enfermedad de Parkinson como selegilina, u otros como furazolidona; se pueden potenciar los efectos cardiacos y vasopresores, y el riesgo de crisis hipertensivas.
- **Bloqueantes alfa-adrenérgicos:** no se recomienda su uso simultáneo con medicamentos con efectos similares 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:** sus efectos terapéuticos pueden inhibirse, pudiéndose causar elevación de la tensión arterial. Asimismo, el bloqueo beta-adrenérgico puede dar lugar a actividad alfa-adrenérgica sin oposición, con riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.
- **Antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina o tetracíclicos como maprotilina:** su uso simultáneo puede potenciar los efectos presores de la fenilefrina.
- **Anestésicos volátiles, como ciclopropano o halotano:** pueden aumentar el riesgo de arritmias.
- **Antihipertensivos, particularmente los que tienen relación con el sistema nervioso simpático:** se requiere precaución ya que se pueden antagonizar sus efectos hipotensivos (como metildopa que es de acción central y guanetidina, antihipertensivo bloqueante adrenérgico neuronal), pudiéndose producir hipertensión grave.
- **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.

- **Hormonas tiroideas:** 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.
- **Atropina sulfato:** bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina.
- Se debe evitar la administración junto a otros **simpaticomiméticos**, incluso los de administración tópica (nasal u ocular), ya que se puede potenciar el efecto.

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

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

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

4.6. Embarazo y lactancia

Los principios activos que componen este medicamento atraviesan la barrera placentaria y mamaria. Por tanto, no debe emplearse durante el embarazo o lactancia (ver sección 4.3).

Para el Acetaminofén: no se han descrito problemas en humanos tras la administración del mismo pero no se han realizado estudios controlados en humanos durante el embarazo ni durante la lactancia. De acuerdo a información disponible, en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg de acetaminofén. En la orina de los lactantes no se ha detectado acetaminofén ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. Datos disponibles de estudios preclínicos en conejos, muestran la capacidad de la fenilefrina de reducir el flujo sanguíneo uterino durante el embarazo. No se han realizado estudios controlados en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

4.8. Reacciones adversas

Durante el periodo de utilización de acetaminofén y fenilefrina se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud. Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Reacciones adversas relacionadas con el acetaminofén:

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis, neutropenia y, anemia hemolítica, especialmente con la administración prolongada y a altas dosis.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* asma y neumonía.
- *Trastornos renales y urinarios:* el uso excesivo de analgésicos, incluyendo el acetaminofén, puede provocar nefropatía que a su vez puede evolucionar a un cuadro de insuficiencia renal grave, piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* prurito, exantema, dermatitis alérgica.
- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* hipoglucemia.
- *Trastornos del sistema inmunológico:* edema de laringe, angioedema y reacciones anafilactoides.
- *Trastornos hepato biliares:* aumento de transaminasas (ALT y AST), hepatotoxicidad (ictericia). Se puede producir hepatotoxicidad por la ingesta de 1 dosis tóxica o varias tomas de dosis excesivas de acetaminofén.

Reacciones adversas muy raras:

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Se han notificado reacciones cutáneas graves.

Reacciones adversas relacionadas con la fenilefrina:

- *Trastornos del sistema nervioso:* inquietud, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareo, temblores, insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza (con dosis altas y puede ser un síntoma de hipertensión); con dosis altas pueden producirse convulsiones, parestesias y psicosis con alucinaciones.
- *Trastornos vasculares:* hipertensión (generalmente con dosis elevadas o en individuos susceptibles), vasoconstricción periférica con reducción del flujo de sangre a órganos vitales (los efectos vasoconstrictores pueden más probablemente suceder a pacientes hipovolémicos); frío en las extremidades, rubor, hipotensión. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.
- *Trastornos cardiacos:* dolor precordial o malestar, bradicardia grave, aumento del trabajo cardiaco por incremento de la resistencia arterial periférica que afecta especialmente a ancianos o

pacientes con pobre circulación cerebral o coronaria, posible inducción o exacerbación de una insuficiencia cardíaca asociada a enfermedad cardíaca, palpitaciones (con altas dosis).

- *Trastornos renales y urinarios*: disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: disnea, distress respiratorio.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.
- *Trastornos gastrointestinales*: vómitos (con altas dosis).
- *Trastornos del metabolismo y la nutrición*: hiperglucemia.
- *Exploraciones complementarias*: hipocaliemia, acidosis metabólica.

Reacciones adversas raras:

- *Trastornos cardíacos*: infarto de miocardio, arritmia ventricular.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).
- *Trastornos vasculares*: hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).

4.9. Sobredosis

La sintomatología por sobredosis debida a acetaminofén incluye confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo, irritabilidad, mareos, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.

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

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

Si se ha ingerido una sobredosis de acetaminofén debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos 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.

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

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

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

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

FASE IV (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de acetaminofén 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 acetaminofén 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 acetaminofén a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

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

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

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

1. Adultos

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

2. Niños

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

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

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

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

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

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

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

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

La sintomatología de sobredosis de fenilefrina produce excesiva estimulación del sistema nervioso simpático con efectos como ansiedad, temor, agitación, dolor de cabeza (puede ser síntoma de hipertensión), convulsiones, insomnio, confusión, irritabilidad, temblores, anorexia, náuseas, vómitos, psicosis con alucinaciones (más frecuentes en niños) 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema respiratorio; otros preparados combinados para el resfriado.

Código ATC: R05X.

El *acetaminofén* es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El acetaminofén puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el *acetaminofén* 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.

La *fenilefrina* es un simpaticomimético que actúa directamente sobre los receptores α -adrenérgicos. A dosis terapéuticas, no tiene efecto estimulante en los receptores β -adrenérgicos del corazón. Debido a su mecanismo de acción, produce constricción de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal aliviando la congestión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del 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 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 glutathione.

La fenilefrina es absorbida ampliamente y rápidamente. A nivel de la pared intestinal, se transforma ampliamente en la forma sulfato-conjugada. A nivel del hígado y en menor proporción, se forman metabolitos por medio de la enzima monoamino oxidasa (MAO). Tras la administración oral, la descongestión nasal se produce a los 15-20 minutos y permanece durante 2-4 horas. La eliminación de fenilefrina y de sus metabolitos se produce fundamentalmente en la orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad crónica en animales muestran que dosis elevadas de acetaminofén producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbato de potasio, color FD&C rojo N° 40, color amarillo FD&C N° 5, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado, sabor naranja, enturbiantes, almidón de maíz, fosfato de calcio tribásico, polivinil pirrolidona (povidona), aspartame, azúcar grano fino, agua purificada C.S.P. aglutinar**

**Se evapora durante el proceso de fabricación.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

24 meses

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservarse a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

GenfarGrip® Día se presenta en caja por 24 sobres en aluminio de polipropileno-aluminio polietileno, cada sobre por 6 g.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Carrera 9 N° 30-29, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia. |

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

13 de febrero de 2018

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Consultado el 13 de febrero de 2018.

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69932/FT_69932.html