

ACETAMINOFEN, FENILEFRINA Y CETIRIZINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genfargrip® Tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

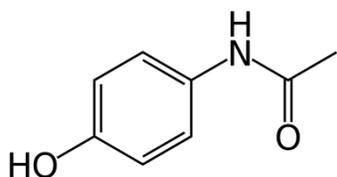
Cada tableta contiene:

Acetaminofén compresión directa 555,556 mg equivalente a acetaminofén 500 mg

Fenilefrina clorhidrato 10 mg

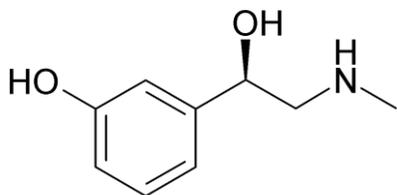
Cetirizina diclorhidrato 5 mg

Excipientes c.s.



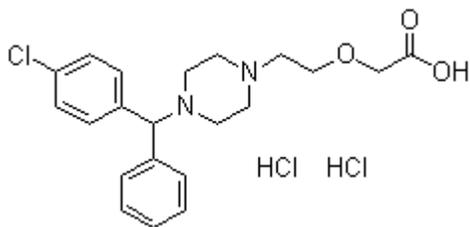
Acetaminofén:

N-(4-hidroxifenil) acetamida



Fenilefrina:

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



Cetirizina:

2-[2-[4-[(4-clorofenil)-fenilmetil] piperazin-1-il]etoxi] ácido acético;diclorhidrato

3. FORMA FARMACÉUTICA

Genfargrip® se presenta en forma de tabletas para administración por vía 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, una tableta cada 12 horas.

Poblaciones especiales

Uso en niños: no está recomendado para su uso en niños y jóvenes menores de 12 años.

Insuficiencia renal y hepática: Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Mayores de 65 años: No es necesario un ajuste de dosis.

Las tabletas de Genfargrip® se deben administrar por vía oral.

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 con un vaso de agua y sin comida, especialmente si ésta presenta un alto contenido en carbohidratos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Afecciones cardíacas severas.
- Hipertiroidismo.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Enfermedad coronaria severa.
- Debido a la presencia de la Fenilefrina, está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, en aquellos que padezcan de retención urinaria y quienes estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que la hayan recibido dentro de los 14 días previos a la administración.
- Así mismo, está relativamente contraindicada en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arteriosclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia.
- La fenilefrina también está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tienen hipertiroidismo y son, por tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Se recomienda no administrar durante el embarazo y la lactancia a no ser que, según criterio médico, los beneficios sean mayores que los riesgos.

Se recomienda suspender la terapia 48 horas antes de someterse a la realización de test cutáneos.

Puesto que Genfargrip® tabletas contiene paracetamol (acetaminofén) se debe tener en cuenta que puede ocurrir hepatotoxicidad con paracetamol incluso a dosis terapéuticas, después de un tratamiento de corta duración y en pacientes sin ninguna disfunción hepática.

Se han reportado por el uso de paracetamol (acetaminofén) severas reacciones adversas cutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Los pacientes deben ser advertidos de los signos o síntomas y regularmente ser monitoreados por reacciones en la piel.

Se recomienda precaución en pacientes con subyacente sensibilidad a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al acetaminofén:

El paracetamol (acetaminofén) se metaboliza intensamente en el hígado. El riesgo de toxicidad del paracetamol puede aumentar en pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen enzimas microsomales hepáticas, como ciertos antiepilépticos (tales como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y el alcohol.

El paracetamol puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otra anti vitamina K. Los pacientes que toman paracetamol y anti vitamina K deben ser monitoreados para la coagulación adecuada y complicaciones hemorrágicas.

La co-administración de flucloxacilina con paracetamol puede provocar acidosis metabólica, sobre todo en pacientes que presentan factores de riesgo de agotamiento de glutatión, como la sepsis, la desnutrición crónica o alcoholismo.

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 monoaminoxidasa (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.

- Bloqueador 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.
- Bloqueador 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.

Interacciones debidas a la cetirizina

Debido a la farmacocinética, farmacodinamia y al perfil de tolerancia de la cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. De hecho, no se han notificado ni interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en los estudios de interacción fármaco-fármaco desarrollados, especialmente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día).

La absorción de cetirizina no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

El acetaminofén y la fenilefrina atraviesan la barrera placentaria y mamaria. Por tanto, el uso de Genfargrip® tabletas durante el embarazo o lactancia no está recomendado.

No debe administrarse este medicamento durante el embarazo o lactancia salvo en los casos donde, a estricto juicio médico, esté justificado, debiéndose en todo caso valorar los posibles efectos beneficiosos frente a los riesgos potenciales para la madre y el feto, especialmente en el primer y tercer mes de embarazo.

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, Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3

µmoles/l) al cabo de 1 o 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.

Para la fenilefrina:

En estudios preclínicos en conejos, se ha observado la capacidad de la fenilefrina de reducir el flujo sanguíneo uterino durante el embarazo. No se han realizado estudios controlados en humanos.

Para la cetirizina:

Hay muy pocos datos clínicos disponibles sobre la exposición de cetirizina durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

La cetirizina se excreta por la leche materna a unas concentraciones que representan entre 25% y 90% de las medidas en plasma, dependiendo del momento de la toma de muestras tras la administración. Por lo tanto se debería tener precaución cuando se use Genfargrip® tabletas en mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que Genfargrip® tabletas contiene cetirizina los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al medicamento. En estos pacientes sensibles, el uso conjunto de alcohol o cualquier depresor del SNC puede causar disminuciones adicionales en el estado de alerta y alteración del rendimiento.

4.8. Reacciones adversas

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

Reacciones adversas relacionadas con el acetaminofén:

Clasificación por sistemas orgánicos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis, neutropenia y, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, especialmente con la administración prolongada y a altas dosis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma, broncoespasmo y neumonía

Clasificación por sistemas orgánicos	Reacción adversa
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	Eritema, urticaria, erupción, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) 13, pustulosis exantemática generalizada aguda, exantema fijo medicamentoso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipoglucemia
Trastornos del sistema inmunológico:	Edema de laringe, angioedema y shock anafiláctico
Trastornos cardiacos	Síndrome Kounis
Trastornos hepatobiliares	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 relacionadas con la fenilefrina:

Clasificación por sistemas orgánicos	Reacción adversa
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. Hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).
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

Clasificación por sistemas orgánicos	Reacción adversa
	exacerbación de una insuficiencia cardiaca asociada a enfermedad cardiaca, palpitaciones (con altas dosis). Infarto de miocardio, arritmia ventricular.
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, edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).
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	hipocalcemia, acidosis metabólica

Reacciones adversas relacionadas con la cetirizina:

Clasificación por sistemas orgánicos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Agitación, agresividad, confusión, depresión, alucinación, insomnio, tics, tendencia suicida.
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias, convulsiones, disgeusia, síncope, temblor, distonía, discinesia, amnesia, alteraciones de la memoria.
Trastornos oculares	Trastornos de la acomodación, visión borrosa, giro ocular
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal (aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina, γ -GT y bilirrubina.)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, urticaria, edema angioneurótico, erupción debida al fármaco.
Trastornos renales y urinarios:	Disuria, enuresis, retención urinaria

Clasificación por sistemas orgánicos	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, malestar, edema
Exploraciones complementarias	Aumento de peso

4.9. Sobredosis

Sobredosis por acetaminofén

La sintomatología por sobredosis debida a paracetamol (acetaminofén) incluye náuseas, vómitos, anorexia, palidez, dolor abdominal, por lo general aparece durante las primeras 24 horas de la sobredosis.

La sobredosis con paracetamol puede causar citólisis hepática que puede conducir a insuficiencia hepatocelular, hemorragia gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coma y muerte.

Aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, bilirrubina deshidrogenasa de lactato y con una reducción en el nivel de protrombina pueden aparecer 12 a 48 horas después.

También puede conducir a pancreatitis, fallo renal agudo y pancitopenia.

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.

Sobredosis por fenilefrina

La sintomatología 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.

Sobredosis por cetirizina

Síntomas: Los síntomas de una sobredosis por cetirizina están principalmente asociados con efectos sobre el SNC o con efectos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico. Los efectos adversos notificados después de la ingesta de al menos 5 veces la dosis diaria recomendada son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, dolor de cabeza, malestar, midriasis, prurito, nerviosismo, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblor y retención urinaria.

Tratamiento

No hay un antídoto conocido específico para cetirizina. De producirse una sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático o de apoyo. El lavado gástrico se podrá realizar tras una ingesta reciente.

La cetirizina no se elimina de forma efectiva por diálisis.

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.

La *cetirizina*, un metabolito humano de la hidroxizina, es un potente y selectivo inhibidor de los receptores periféricos H_1 . Los estudios *in vitro* de unión a receptores no han mostrado afinidad medible nada más que por los receptores H_1 .

Además de su efecto anti- H_1 , la cetirizina demostró que exhibía actividades antialérgicas: a una dosis de 10 mg una vez al día o dos veces al día, inhibe la última fase de reclutamiento de eosinófilos, en la piel y el tejido conjuntivo de sujetos a los que se sometió a un test de alérgenos por vía tópica.

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 glutatión.

La *fenilefrina* es absorbida amplia 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 monoaminoxidasa (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.

La concentración plasmática de *cetirizina* en el estado de equilibrio es aproximadamente de 300 ng/ml y se alcanza en $1,0 \pm 0,5$ h. No se observa acumulación de *cetirizina* tras la administración de dosis diarias de 10 mg durante 10 días. La distribución de los parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima (C_{max}) y el área debajo de la curva (AUC) es monocompartimental en voluntarios sanos.

El grado de absorción de la *cetirizina* no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

El grado de biodisponibilidad es similar cuando la *cetirizina* se administra como solución, cápsula o comprimido.

El volumen aparente de distribución es 0,50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de *cetirizina* es del $93 \pm 0,3$ %. La *cetirizina* no modifica la unión de la warfarina a proteínas.

La *cetirizina* no sufre mayoritariamente efecto primer paso. Dos terceras partes de la dosis se excreta sin modificación por la orina. La semivida terminal es aproximadamente de 10 horas.

La *cetirizina* muestra una cinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran 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.

Los datos en los estudios no clínicos con *cetirizina* no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina tipo 101, croscarmelosa sódica, talco, Povidona K-30, ácido esteárico, estearato de magnesio, alcohol etílico 96%*, almidón pregelatinizado (proviene del maíz), agua purificada*

*se evapora durante el proceso

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.]

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la luz.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.]

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Genfargrip® tabletas se presenta en caja por 2, 8, 12, 48 y 100 tabletas en foil prolam por 4 tabletas cada uno.

Muestra médica: Caja por 2 y 4 tabletas en blíster de pvc/aluminio o ristas de aluminio prolam.

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

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Km 43 Vía Panamericana, 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

29 de noviembre de 2017

10. REFERENCIAS

1. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 48, Octubre de 2010.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69932/FT_69932.pdf
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66778/FT_66778.pdf
3. Sanofi. Paracetamol. Documento corporativo. Aprobado el 05 de noviembre del 2015. Versión.01