

GENFARGRIP NOCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genfargrip noche

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

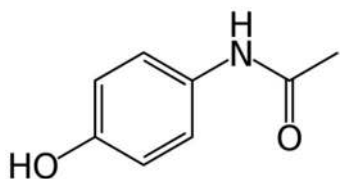
Cada sobre de 6 g de granulado contiene:

Acetaminofén 500 mg

Fenilefrina clorhidrato 10 mg

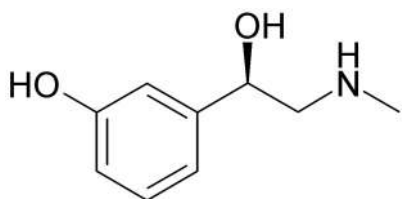
Clorfeniramina maleato 2 mg

Excipientes c.s.



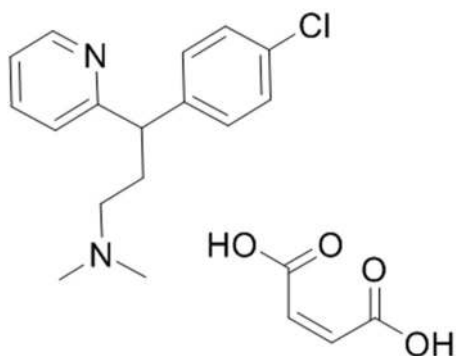
Acetaminofén:

N-(4-hidroxifenil) acetamida



Fenilefrina:

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



Clorfeniramina

3-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-3-piridin-2-ilpropan-1-amina hidrogeno maleato

3. FORMA FARMACÉUTICA

Genfargrip noche se presenta en forma de granulado por 6 g en sobres, para reconstituir a solución oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Alivio de los síntomas en procesos catarrales y gripales que cursen con fiebre, dolor leve o moderado, congestión y secreción nasal, ojos llorosos, reacciones alérgicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años. Ayuda a conciliar el sueño.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Oral.

Si la fiebre persiste 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. La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas. A medida que estos desaparezcan se debe suspender el tratamiento. No se deben tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento.

El contenido del sobre se tomará disuelto totalmente en una taza de agua caliente.

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años: Se tomará 1 sobre cada 6 - 8 horas si fuera necesario (3 o 4 veces al día). No se exceder de 4 sobres en 24 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 3 sobres y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

Ancianos: Ver sección 4.4.

Población pediátrica:

No se debe administrar este medicamento en adolescentes menores de 12 años, excepto bajo supervisión médica.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, clorfeniramina o cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho).

- Hipertiroidismo.
- Glaucoma.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial.
- Taquicardia.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes en tratamiento con otros simpaticomiméticos (como los descongestionantes, supresores del apetito y los psicoestimulantes de tipo anfetamínico).
- Pacientes en tratamiento con otros medicamentos que contengan acetaminofén.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis recomendada.

Los pacientes con las siguientes condiciones, deben buscar el asesoramiento médico antes de tomar este producto.

Agrandamiento de la próstata.

Enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, Fenómeno de Raynaud).

El genfargrip noche contiene acetaminofén, por lo que se debe administrar con precaución evitando tratamientos prolongados en pacientes con disfunción 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).

De igual manera se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas por ejemplo: cerveza, vino o licor día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén (4 sobres de genfargrip noche) repartidos en varias tomas. Debido al riesgo de depresión del SNC se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas o ingestión de depresores del SNC (barbitúricos o tranquilizantes) conjuntamente con el medicamento.

Se recomienda evaluar la administración del medicamento en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra el acetaminofén a dosis altas.

Debido a que la fenilefrina presenta acción simpaticomimética, se debe evitar la administración conjunta de genfargrip noche con otros simpaticomiméticos.

Por el contenido en fenilefrina, también se debe evitar el uso de genfargrip noche en pacientes tratados con guanetidina u otros bloqueantes similares de la recaptación simpaticomimética de las neuronas adrenérgicas.

Se debe limitar la automedicación con genfargrip noche cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que, el uso concomitante de estos con el acetaminofén contenido en el genfargrip noche, potencia la hepatotoxicidad y disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente con el uso de cantidades altas de genfargrip noche.

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 este fármaco, contenido en genfargrip noche.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias de acetaminofén inferiores a 4 gramos.

Puede producir sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros antihistamínicos como la clorfeniramina contenida en genfargrip noche.

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

Enfermedades renales o pulmonares, hipertrofia prostática, enfermedades cardiovasculares como bradicardia, hipotensión ortostática idiopática, arteriosclerosis cerebral, pancreatitis, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloroduodenal, anemia, enfermedades de tiroides, pacientes sensibles a efectos sedativos y pacientes epilépticos, ya que se pueden afectar o producirse interacciones con fármacos que las traten.

Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico.

Pacientes de edad avanzada:

Por el contenido en fenilefrina y clorfeniramina se debe evaluar cuidadosamente la administración a estos pacientes. Se les puede perjudicar especialmente la bradicardia y la reducción del caudal cardíaco. Se debe controlar la tensión arterial especialmente en pacientes mayores con

enfermedades cardíacas. Los ancianos pueden presentar con mayor probabilidad: mareo, sedación, confusión, hipotensión o una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad; son especialmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos, como sequedad de boca y retención urinaria. Si estos efectos son continuos o graves, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Población pediátrica:

No usar en niños menores de 12 años.

En niños sometidos a tratamiento con antihistamínicos, la administración de este medicamento puede producir una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartame que es una fuente de fenilalanina.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que Genfargrip noche, contiene tres (3) principios activos, a continuación se enumeran las interacciones para cada uno de ellos.

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. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

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.

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.

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 inhibitorio que inducen los IMAO, que hace que se reduzca el metabolismo de la fenilefrina). Tanto antidepresivos como fenelzina, isocarboxácida, nialamida, tranilcipromina o moclobemida o para tratamiento de la enfermedad de Parkinson como selegilina, u otros como furazolidona; se pueden potenciar los efectos cardíacos y vasopresores, y el riesgo de crisis hipertensivas.

Bloqueantes alfa-adrenérgicos

No se recomienda el uso simultáneo de la fenilefrina 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 parahiperplasia 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 cardíaca, como glucósidos cardíacos 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.

Interacciones debidas a la Clorfeniramina:

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 clorfeniramina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (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 (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica

Se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfeniramina. 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 analíticas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene acetaminofén y clorfeniramina, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

Acetaminofén:

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

Clorfeniramina:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

Fenilefrina:

No se han realizado estudios controlados en humanos. Debido al contenido de fenilefrina este producto no debe utilizarse durante el embarazo sin aprobación médica.

Clorfeniramina:

Estudios realizados en animales no han demostrado efectos adversos sobre el feto. No se han realizado estudios controlados en humanos. No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas. Genfargrip noche no se debería utilizar durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los principios activos de este medicamento, se excretan en la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en época de lactancia.

Acetaminofén: 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.

Fenilefrina: Debido al contenido de fenilefrina este producto no debe utilizarse durante la lactancia sin aprobación médica. La fenilefrina puede ser excretada en la leche materna.

Clorfeniramina:

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 clorfeniramina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas. Genfargrip noche no se debe usar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

“Debido al contenido de fenilefrina este producto no debe utilizarse durante el embarazo o durante la lactancia sin aprobación médica. La fenilefrina puede ser excretada en la leche materna”.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se clasifican por principio activo:

Acetaminofén

Las R.A. que más se han informado durante el periodo de utilización de acetaminofén son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Rara	Hipotensión.
Trastornos hepatobiliares	Rara	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
	Muy rara	Hepatotoxicidad (ictericia).
	Frecuencia no conocida	Disfunción hepática.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Frecuencia no conocida	Anafilaxia. Reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupciones cutáneas, angioedema y síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Broncoespasmo.*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy rara	Reacciones cutáneas graves
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Piuria estéril (orina turbia).
Trastornos generales	Rara	Malestar.

* Se han dado casos de broncoespasmo con Acetaminofén, pero estos son más probables en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina u otros AINE.

Fenilefrina

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Nerviosismo, irritabilidad, inquietud, y la excitabilidad.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Dolor de cabeza, mareos, debilidad, insomnio.
Trastornos cardíacos	Rara	Taquicardia, palpitaciones.
	Frecuencia no conocida	Aumento de la presión arterial.
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos (con altas dosis).
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Frecuencia no conocida	Disnea, distress respiratorio.
Trastornos del metabolismo	Frecuencia no conocida	Hiperglucemia.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipertensión, 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 oculares	Frecuencia no conocida	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable que ocurra en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.
	Rara	Reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria, dermatitis alérgica). Las reacciones de hipersensibilidad - incluyendo que reacciones de sensibilidad cruzada, pueden ocurrir con otros simpaticomiméticos.
Trastornos renales y urinarios	Rara	Disuria, retención urinaria. Esto es más probable que ocurra en aquellos pacientes con obstrucción del tracto urinario, como en la hipertrofia prostática.
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Hipocaliemia, acidosis metabólica.

Clorfeniramina

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	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.
	Rara	Excitación paradójica, especialmente con altas dosis y en niños o ancianos, caracterizada por inquietud, insomnio, temblores, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, diplopía.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de boca, pérdida de apetito, alteraciones de gusto u olfato, molestias gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico) que se pueden reducir con la administración junto con alimentos.
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Retención urinaria o dificultad al orinar.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Aumento de la sudoración.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, anemia aplásica o trombocitopenia), con síntomas como hemorragia no habitual, dolor de garganta o cansancio.
Trastornos del sistema inmune	Rara	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.
Trastornos del oído y del laberinto	Rara	Acúfenos, laberintitis aguda.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Rara	Tensión en el pecho, sibilancias.
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipotensión, hipertensión, edema
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Con sobredosis: Arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia.
Trastornos hepatobiliares	Rara	Colestasis, hepatitis u otros trastornos de la función hepática (con dolor de estómago o abdominal, orina oscura, etc.).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia, adelantos en las menstruaciones

4.9. Sobredosis

Acetaminofén:

En niños la sintomatología de la sobredosis se puede evidenciar como estados de sopor y 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.

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

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 paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza

a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son superiores a 120 µg/ml o superiores 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 paracetamol: la N-acetilcisteína que se puede administrar por vía intravenosa o vía oral.

Es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

ADULTOS

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 se debe diluir 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 1 hora después de la administración, se debe repetir. Si fuera necesario, el antídoto (diluido con agua) se puede administrar mediante intubación duodenal.

Fenilefrina

Aunque la cantidad necesaria para producir toxicidad grave fenilefrina sería mayor que la requerida para causar toxicidad relacionada con Acetaminofén, por lo que disminuye la probabilidad de que se presente.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes presentan estimulación del sistema nervioso central, hipertensión, taquicardia o bradicardia refleja (en respuesta la hipertensión inducida por el agonista alfa-adrenérgico). La cefalea es el síntoma inicial más común reportado por los pacientes que posteriormente desarrollaron toxicidad grave. También se describen hemorragias intracraneales y encefalopatía hipertensiva. Los efectos cardiovasculares incluyen infarto de miocardio, bradicardia, arritmias auriculares y ventriculares e isquemia intestinal.

Manejo de la intoxicación:

La agitación extrema, convulsiones, taquicardia, hipertensión, y la psicosis, deben ser inicialmente tratadas con la administración de oxígeno y benzodiacepinas intravenosas, especialmente calculadas para tal efecto. Un paciente que permanece hipertensivo o con dolor en el pecho tipo isquémico puede ser tratado con fentolamina, un antagonista adrenérgico, o nitroprusiato, un vasodilatador venoso y arterial. Un paciente con un déficit neurológico focal o un examen neuropsiquiátrico anormal debe ser evaluado ante una posible hemorragia cerebral por una Tomografía craneal sin contraste, y, si está indicado, la subsecuente punción lumbar.

Una sola dosis de 1 g/kg de peso corporal de carbón activado es generalmente suficiente para la descontaminación, a menos que haya ocurrido una ingestión masiva, en la que se puede realizar un lavado orogástrico. Las arritmias ventriculares deben ser tratadas con dosis estándar de lidocaína o amiodarona.

Clorfeniramina

Aunque la resequedad bucal y midriasis son efectos terapéuticos adversos comunes, la sedación es la más preocupante. Las manifestaciones clínicas de la sobredosis de un antagonista de los receptores H1 son en gran parte extensiones de los efectos adversos observados con el uso terapéutico de estos agentes. Tras la sobredosis los pacientes suelen presentar depresión del SNC y un síndrome anticolinérgico. Los hallazgos típicamente incluyen midriasis, taquicardia, fiebre, sequedad de las mucosas, retención urinaria, ruidos intestinales disminuidos y desorientación. Puede ocurrir rabdomiólisis en pacientes junto agitación extrema o convulsiones después de una sobredosis de antihistamínicos H1.

Manejo de la intoxicación:

Deben ser monitoreados los signos vitales y el estado mental del paciente. Los pacientes deben ser conectados a un monitor cardíaco y se les deben observar con cuidado los signos de bloqueo de los canales de sodio (aumento de la duración del QRS), intervalo QTc prolongado, arritmias y convulsiones. La evaluación de la concentración de paracetamol en suero es importante porque genfargrip noche contiene acetaminofén. La medición de las concentraciones de clorfeniramina no está fácilmente disponible y no es necesaria para la evaluación y la gestión clínica. En la mayoría de los casos es suficiente la descontaminación gastrointestinal con carbón activado por vía oral, aunque el lavado gástrico puede estar indicado en pacientes con sobredosis masiva. Se deben realizar evaluaciones de signos vitales del paciente, especialmente la temperatura y el estado mental. La hipotensión generalmente responde al cloruro de sodio al 0,9% o solución de lactato de Ringer. Si no se logra el aumento deseado de la presión arterial, pueden ser usados de manera controlada dopamina o norepinefrina para alcanzar una presión arterial aceptable. En un caso, el shock cardiogénico y la depresión del miocardio como resultado de una ingestión de 10

La agitación, psicosis, o convulsiones generalmente responden fácilmente a las benzodiazepinas o fisostigmina. Para las alzas de temperatura generalmente es suficiente la refrigeración a través de

métodos de evaporación, pero la hipertermia grave puede requerir la inmersión en un baño de hielo. Es necesaria la gestión adecuada de fluidos y la alcalinización de la orina para prevenir la nefrotoxicidad inducida por mioglobina. La fisostigmina puede revertir efectivamente el síndrome anticolinérgico periférico o central. Las contraindicaciones para el uso de fisostigmina incluyen un intervalo QRS amplio y complejo QRS y asma. A dosis de 1 - 2 mg en adultos; 0,5 mg en niños, administrado por infusión intravenosa lenta durante 2 - 5 minutos con un seguimiento continuo de los signos vitales, los sonidos respiratorios, y la saturación de oxígeno por oximetría de pulso. Esta dosis inicial se puede repetir a intervalos de 5 - 10 minutos si los síntomas anticolinérgicos no se revierten y no se desarrollan síntomas colinérgicos tales como salivación, sudoración, bradicardia, lagrimeo, la micción o la defecación. Cuando la mejora se produce como resultado de la fisostigmina, puede ser necesario readministrar la fisostigmina a intervalos de 30 - 60 minutos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Combinación:

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos, analgésicos, anilidas.

Código ATC: N05BE51

Acetaminofén: Tiene actividad tanto analgésica como antipirética, se cree que su acción está mediada principalmente a través de su inhibición de la síntesis de prostaglandinas dentro del sistema nervioso central. Se considera que 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.

Fenilefrina: La fenilefrina es un agonista del receptor alfa postsináptico con poca afinidad por los receptores beta cardiosselectivos y mínima actividad estimulante central. Es un descongestionante reconocido y actúa vía vasoconstricción para reducir el edema y la hinchazón nasal.

Clorfeniramina: La clorfeniramina es un antihistamínico antagonista H1, que inhibe competitivamente estos receptores, esta inhibición logra detener la formación de cuadros alérgicos, ya que estos procesos son mediados vía acción de la histamina. La clorfeniramina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tiene acción antialérgica 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Genfargrip noche tiene una absorción, metabolismo y eliminación dependiente de sus principios activos.

Propiedad Farmacocinética	Fármacos de Genfargrip noche		
	Acetaminofén	Fenilefrina	Clorfeniramina
Biodisponibilidad	75 - 95 %	38 %	25 - 45%
Absorción	La alimentación retrasa el pico de máxima concentración, pero la cantidad absorbida total no se afecta. La duración de la acción es de 3 a 4 horas.	De forma rápida e irregular en el tracto gastrointestinal. Los efectos farmacológicos aparecen rápidamente y pueden durar varias horas.	Bien absorbida en el tracto gastrointestinal.
Tiempo de máxima concentración	Adultos: 0.5 a 2 horas Pediatria: 0.5 horas	--	2 – 6 horas
Distribución	--	Alta distribución a los órganos y tejidos periféricos.	Se distribuye en el líquido cefalorraquídeo hasta el sistema nervioso central, además de a todos los tejidos.
Volumen de distribución	Adultos: 0.7 a 1.0 L/Kg. Pediatria: 0.7 a 1.2 L/Kg.	340 L	--
Unión a proteínas plasmáticas	10 % - 25 %	--	72 %
Metabolismo	Fundamentalmente hepático (90-95%). 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.	Mayormente hepático, vía monoamino oxidasa y sulfotransferasa. Metabolito: ácido m-hidroximandélico (inactivo).	Sufre un considerable metabolismo de primer paso.
Vida media de eliminación	Adultos: 2 a 3 horas. Pediatria: 4 a 11 horas.	2 a 3 horas.	14 – 25 horas.
Eliminación	Biliar: 2.6 %. Renal: Menos del 5% inalterado. El resto conjugado con ácido glucorónico, ácido sulfúrico y la cisteína. Dializable: Si (hemodiálisis).	En un 86 % Renal, principalmente en forma de metabolitos. Aclaramiento total del cuerpo: 2100 L/min.	--

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El acetaminofén, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el acetaminofén causa metahemoglobinemia y hemolisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos.

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo de acetaminofén. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (ejemplo: 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, acetaminofén no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de acetaminofén no hepatotóxicas.

Fertilidad: 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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Genfargrip noche limón: Sorbato de potasio, color verde limón FD&C No. 71, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado, sabor limón, enturbiantes givaudan 1910-L, almidón parcialmente pregelatinizado (fuente maíz), almidón de maíz, fosfato de calcio tribásico, polivinil pirrolidona, aspartame, azúcar grano fino, agua purificada.

Genfargrip noche Panela limón: Sorbato de potasio, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado, enturbiantes givaudan 1910-L, almidón parcialmente pregelatinizado (fuente maíz), almidón de maíz, fosfato de calcio tribásico, polivinil pirrolidona, aspartame, sabor panela limón, azúcar grano fino, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese 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 noche se presenta en caja plegadiza por 6 y 24 sobres laminados polipropileno/aluminio/polietileno por 6 gramos de granulado cada uno.

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

Carrera 9 N° 30 – 20, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR

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

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/09/2015

10. REFERENCIAS

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/66747/FT_66747.pdf - Fecha de consulta:

09/09/2015

Goldfrank's Manual of Toxicologic emergencies. Hoffman, Nelson, Howland, Lewin, Flomenbaum, Goldfrank. 2007. Mc Graw Hill Medical.