

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisolgrip granulado para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol500 mg
Fenilefrina hidrocloreto (equivalente a 8,21 mg de fenilefrina).....10 mg
Clorfenamina maleato (equivalente a 1,4 mg de clorfenamina).....2 mg

Excipientes con efecto conocido:

Sacarosa..... 3,393 g.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.

Granulado de color blanco y olor a naranja.

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, para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

• **Adultos y adolescentes a partir de 12 años:** 1 sobre cada 6-8 horas según necesidad. Si no fuera suficiente se podría tomar cada 4 horas. En ningún caso se excederá de 6 sobres (3 gramos de paracetamol y 60 mg de fenilefrina) en 24 horas. No deben administrarse más de 1 sobre por toma. Ver sección 4.4.

• **Población pediátrica:**

Niños menores de 12 años: No se puede administrar en niños menores de 12 años debido a su dosificación de 500 mg de paracetamol (ver sección 4.3).

Poblaciones especiales

• **Pacientes con insuficiencia renal:**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (ver sección 4.3).

En caso de insuficiencia renal espaciar la toma del medicamento, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

| Filtración glomerular | DOSIS |
|-----------------------|-----------------|
| 10-50 ml/min | 500 mg cada 6 h |
| <10 ml/min | 500 mg cada 8 h |

(Ver sección 4.4)

• **Pacientes con síndrome de Gilbert:**

Se requiere reducir la dosis y/o intervalos de dosis más prolongados (ver sección 4.4).

• **Pacientes con insuficiencia hepática:**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis máxima diaria de paracetamol es de 2g y el intervalo mínimo entre dosis es de 8 horas (ver sección 4.4).

• **Pacientes de edad avanzada:** Ver sección 4.4.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

El contenido del sobre se tomará totalmente disuelto en líquido, preferiblemente en medio vaso de agua.

Se debe consultar al médico si no se consigue un alivio efectivo del dolor o si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas. A medida que estos desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

La toma de este medicamento con alimentos no afecta a la eficacia del mismo.

No se deben tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión arterial.
- Hipertiroidismo.
- Diabetes mellitus.
- Insuficiencia hepática grave (insuficiencia hepatocelular grave (Child-Pugh C)).
- Insuficiencia renal grave.
- Enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho).
- Taquicardia.
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que hayan sido tratados con IMAOs en las 2 semanas anteriores (ver sección 4.5).
- Pacientes en tratamiento con otros medicamentos simpaticomiméticos (ver sección 4.5).
- Pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos (ver sección 4.5).
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes (ver sección 4.5).
- Glaucoma.
- Retención urinaria.
- Feocromocitoma.
- Lactancia.
- Bisolgrip está contraindicado en niños menores de 12 años debido a la dosis de paracetamol.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal:

- En caso de uso prolongado, se debe monitorizar la función renal. En pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis o prolongar el intervalo de dosificación (ver sección 4.2).

Función hepática:

- El uso ocasional es aceptable en pacientes con insuficiencia hepática, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos.
- En casos de hepatitis leve o moderada (Child-Pugh A/B) y Síndrome de Gilbert (enfermedad de Meulengracht) es necesario reducir la dosis o prolongar el intervalo de dosis (ver sección 4.2).
- En caso de uso prolongado, se debe monitorizar la función hepática.

Trastornos hematológicos:

- Debido a su contenido en paracetamol se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia.
- En caso de uso prolongado, se debe monitorizar el recuento sanguíneo.

Interacción con alcohol y otros medicamentos (ver sección 4.5):

- Si se excede la dosis recomendada de paracetamol o la utilización en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor, ...- al día) puede provocar daño hepático (ver sección 4.9).
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- Debido al riesgo de depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas o ingestión de depresores del SNC (barbitúricos o tranquilizantes) conjuntamente con Bisolgrip.
- Bisolgrip debe utilizarse bajo consejo médico en pacientes con:
 - Pacientes que tomen alcohol de manera crónica o que hayan dejado de consumir alcohol recientemente.
 - Reservas bajas de glutatión.
 - Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
 - Síndrome de Gilbert
- Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (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 paracetamol a dosis altas.
- Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a la aspirina y/o a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que, con el uso concomitante de ambos, se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.

- Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica con clorfenamina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico.
- Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol, ya que puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9). En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.
- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias de paracetamol inferiores a 4 gramos. Se puede producir hepatotoxicidad con paracetamol incluso a dosis terapéuticas, en un tratamiento corto y en pacientes sin ninguna disfunción previa en el hígado (ver sección 4.8).
- Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs por sus siglas en inglés):
Se han recibido notificaciones con la utilización de Bisolgrip de reacciones cutáneas fatales, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET). Los pacientes deben ser advertidos acerca de los signos y síntomas y deben monitorizarse estrechamente en caso de reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas de SSJ y NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva en ocasiones asociada a ampollas o lesiones de las mucosas) los pacientes deben interrumpir el tratamiento con Bisolgrip inmediatamente y consultar con un médico.
- Puede producirse sensibilidad cruzada. Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros antihistamínicos.
- En el caso de pacientes con Síndrome de Raynaud se debe recomendar precaución ya que existe riesgo de empeoramiento de los síntomas.
- Bisolgrip debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertrofia de próstata debido al riesgo de retención urinaria.
- Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

Enfermedades renales o pulmonares, hipertrofia prostática, enfermedad cardíaca, enfermedades cardiovasculares como bradicardia, hipotensión ortostática idiopática, arterioesclerosis cerebral, pancreatitis, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloroduodenal, anemia, enfermedades del tiroides, pacientes sensibles a efectos sedativos y pacientes epilépticos, ya que Bisolgrip puede afectar o producir interacciones con fármacos que las traten (ver sección 4.5).

- En caso de uso elevado continuado de analgésicos, especialmente a dosis altas, puede inducir dolores de cabeza que no se deben tratar con aumento de la dosis de medicamento. En estos casos, no se debe continuar tomando analgésicos sin consejo médico.
- Advertencias relacionadas con la clorfenamina:
Clorfenamina, en combinación con otros medicamentos con efectos anticolinérgicos, se debe utilizar con precaución en epilepsia, presión intraocular aumentada incluyendo glaucoma, hipertrofia de próstata, hipertensión grave o enfermedad cardiovascular, bronquitis, bronquiectasis y asma, enfermedad hepática y tirotoxicosis. Los niños y las personas de edad avanzada están más predispuestos a sufrir los efectos neurológicos anticolinérgicos. Las personas que realizan actividades potencialmente peligrosas que requieren de agudeza mental o coordinación física (por ejemplo utilizando máquinas o conduciendo un vehículo) deben ser prevenidas de la posibilidad de que se produzca somnolencia, mareo o debilidad. Los pacientes también deben ser advertidos de evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras toman antihistamínicos, ya que el alcohol puede potenciar los efectos en el sistema nervioso central.

Puede producirse sedación que puede ir desde una leve somnolencia a un sueño profundo. Se puede producir excitación paradójica en niños y psicosis confusional en personas de edad avanzada. Ocasionalmente también se puede producir incapacidad para concentrarse, desfallecimiento, visión borrosa, dolor de cabeza, sequedad bucal, mareos, espasmos, debilidad muscular y descoordinación, tinitus, depresión, irritabilidad y pesadillas.

Advertencias sobre excipientes:

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

Pacientes de edad avanzada

Pacientes de edad avanzada: Por el contenido en fenilefrina y clorfenamina debe administrarse con precaución en estos pacientes. Les pueden perjudicar especialmente la bradicardia y la reducción del caudal cardiaco. Se debe controlar la tensión arterial especialmente en pacientes mayores con enfermedades cardiacas (ver sección 4.8). Los ancianos pueden más probablemente presentar: 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

Este medicamento está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Debido a su dosis en paracetamol está contraindicado en niños menores de 12 años.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

El riesgo de toxicidad debida al paracetamol se puede incrementar en pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos inductores de enzimas hepáticas microsomales, como algunos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido provoca una producción aumentada de metabolito hepatotóxico oxidativo del paracetamol. La hepatotoxicidad se produce si este metabolito excede la capacidad normal de unión a glutatión.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol (ver sección 4.4).
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina y otros antagonistas de la vitamina K):** posible potenciación del efecto anticoagulante (aumento del riesgo de hemorragias), 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 para mantener una coagulación adecuada y evitar complicaciones hemorrágicas.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático (ver sección 4.4).
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como con **propantelina**, es posible que disminuya la tasa de absorción del paracetamol, resultando en un retraso del inicio de la acción.
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- La combinación con **cloranfenicol** puede prolongar la semivida plasmática de cloranfenicol con el riesgo incrementado de la toxicidad.
- El uso concomitante de paracetamol y **zidovudina** potencia la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por lo tanto, sólo debe tomarse conjuntamente con zidovudina bajo supervisión médica.
- **Flucloxacilina:** la administración concomitante de paracetamol y flucloxacilina puede provocar acidosis metabólica, especialmente en pacientes con factores de riesgo que provoquen la disminución de glutatión, como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico.

Interacciones debidas a la fenilefrina:

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO):** la administración simultánea de IMAOs y fenilefrina está contraindicada. No se debe administrar fenilefrina hasta 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 (ver sección 4.3).
- **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 (ver sección 4.3).
- **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), 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 (ver sección 4.3).
- **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. Por lo tanto, el uso concomitante de Bisolgrip y betabloqueantes está contraindicado (ver sección 4.3).
- **Oxitocina:** el uso simultáneo de fenilefrina y oxitocina (fármaco inductor del parto) no se recomienda ya que podría incrementar los efectos vasoconstrictores.
- **Antidepresivos tricíclicos** como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina tomados concomitantemente con fenilefrina puede provocar una crisis hipertensiva y potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto, el uso simultáneo de Bisolgrip y antidepresivos tricíclicos está contraindicado.
- **Anestésicos volátiles**, como 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 pudiéndose provocar una hipertensión grave a causa del antagonismo de los efectos hipotensivos (como metildopa que es de acción central y guanetidina, antihipertensivo bloqueante adrenérgico neuronal).
- **Reserpina:** la toma concomitante de fenilefrina con reserpina puede provocar reacciones hipertensivas.

- **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: el uso concomitante de fenilefrina con glucósidos digitálicos puede aumentar el riesgo de un ritmo cardiaco anormal.
- **Hormonas tiroideas**: se requiere precaución.
- **Atropina sulfato**: bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina.

Interacciones debidas a la clorfenamina:

Para evitar interacciones significantes, Bisolgrip no se debe tomar concomitantemente con otras sustancias con efecto anticolinérgico.

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)**, incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso): su uso simultáneo o en las dos semanas después del tratamiento (ver sección 4.4) no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.
- **Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central** (medicamentos hipnóticos o ansiolíticos): se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación (como somnolencia). No deben darse a niños en tratamientos con sedantes o tranquilizantes sin antes consultar con un médico. Los antihistamínicos de primera generación pueden potenciar los efectos depresores en SNC de benzodiazepinas, barbitúricos, opioides y fenotiazinas. La clorfenamina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede provocar toxicidad por fenitoína.
- **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 clorfenamina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico (ver sección 4.4).
- **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 paracetamol y clorfenamina, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

Paracetamol:

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

Clorfenamina:

Pruebas cutáneas que utilizan alérgenos: la clorfenamina 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

Bisolgrip no se debería utilizar durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

Paracetamol:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes..

Fenilefrina:

No se ha establecido la seguridad de fenilefrina durante el embarazo.

Clorfenamina:

No se han realizado estudios controlados en humanos. En los estudios en animales no se han demostrado efectos teratogénicos pero sí una disminución de la supervivencia postnatal a dosis más altas que las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

Lactancia

Bisolgrip no se debe utilizar durante la lactancia (ver sección 4.3).

Paracetamol:

Paracetamol se excreta en leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa.

Fenilefrina:

Fenilefrina se excreta en leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa.

Clorfenamina:

Dado que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, existe riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual y la clorfenamina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

Los estudios realizados en animales con paracetamol han mostrado un efecto sobre la fertilidad en ratas y ratones macho a dosis similares a las utilizadas a nivel clínico. (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bisolgrip sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante debido a que se han descrito reacciones adversas tales como somnolencia, alucinaciones, visión borrosa, diplopía (ver sección 4.8). 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

La frecuencia de reacciones adversas se basa en las siguientes categorías:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

| | |
|------------------------|--|
| Frecuentes | $\geq 1/100 < 1/10$ |
| Poco frecuentes | $\geq 1/1.000 < 1/100$ |
| Raras | $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ |
| Muy raras | $< 1/10.000$ |
| Frecuencia no conocida | No puede estimarse a partir de los datos disponibles |

Durante el periodo de utilización del paracetamol, clorfenamina y fenilefrina, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Debido a los datos limitados de ensayos clínicos, la frecuencia de estas no se conoce con exactitud.

Relacionadas con el paracetamol:

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, nefropatía tóxica, hipoglucemia, alteraciones en la fórmula sanguínea y dermatitis alérgica.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

| <u>Frecuencia</u> | | |
|---|---|---|
| Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Trastornos vasculares | Hipotensión |
| | Trastornos hepatobiliares | Niveles aumentados de transaminasas hepáticas |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Malestar |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hipersensibilidad |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia |
| | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipoglucemia |
| | Trastornos hepatobiliares | Hepatotoxicidad Ictericia |
| | Trastornos renales y urinarios | Piuria estéril (orina turbia), alteración renal |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Eritema, urticaria, erupción. |
| | Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema) |
| Frecuencia no conocida | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Agranulocitosis, anemia hemolítica especialmente en pacientes con deficiencia subclínica de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: | Broncoespasmo (ver sección 4.4). |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) y |

| | |
|---------------------------|--|
| | pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)). |
| Trastornos hepatobiliares | Hepatitis citolítica que puede provocar un fallo hepático agudo. |

Relacionadas con la fenilefrina:

| <u>Frecuencia</u> | | |
|-------------------------------|---|--|
| <u>Frecuencia no conocida</u> | Trastornos del sistema nervioso | Inquietud Ansiedad Nerviosismo Astenia Mareo Temblores Insomnio Dolor de cabeza Convulsiones Parestesias |
| | Trastornos psiquiátricos | Irritabilidad Trastornos psicóticos Alucinaciones |
| | Trastornos cardiacos | Dolor torácico Bradicardia refleja Fallo cardiaco (asociado a patología cardiaca) Infarto de miocardio Arritmia ventricular Palpitaciones Taquicardia |
| | Trastornos vasculares | Vasoconstricción con reducción del flujo de sangre a órganos vitales (más probabilidad de suceder en pacientes hipovolémicos) Frío periférico Hipotensión Hipertensión Depleción del volumen plasmático Hemorragia cerebral (generalmente con dosis altas o en individuos susceptibles) |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea Dificultad respiratoria Edema pulmonar (generalmente con dosis altas o en individuos susceptibles) |
| | Trastornos gastrointestinales | Vómitos |

| | | |
|--|---|--|
| | | Diarrea |
| | Trastornos renales y urinarios | Isquemia renal Disuria Retención urinaria |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Palidez en la piel Piloerección Hiperhidrosis Eritema |
| | Trastornos de metabolismo y nutrición | Hiperglucemia |
| | Exploraciones complementarias | Hipocaliemia Acidosis metabólica Aumento del gasto cardíaco |
| | Trastornos oculares | Dolor ocular Escozor ocular Visión borrosa Fotofobia Glaucoma agudo de ángulo cerrado Midriasis |

Relacionadas con la clorfenamina:

| <u>Frecuencia</u> | | |
|-------------------------------|---|---|
| <u>Frecuencia no conocida</u> | Trastornos del sistema nervioso | Mareo, somnolencia, sedación, alteración en la concentración, coordinación anormal, dolor de cabeza Discinesia (en la cara) Temblor Parestesias Parosmia Reacción paradójica al medicamento (especialmente a dosis altas, niños o personas de edad avanzada) |
| | Trastornos oculares | Visión borrosa Diplopía |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Sequedad de nariz y garganta Reducción de las secreciones bronquiales Aumento de la viscosidad en las secreciones Molestias en pecho Sibilancias |
| | Trastornos gastrointestinales | Sequedad bucal, anorexia, disgeusia, dispepsia, náuseas, |

| | | |
|--|--|---|
| | | vómitos, diarreas, estreñimiento, dolor abdominal |
| | Trastornos renales y urinarios | Retención urinaria Disuria |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hiperhidrosis |
| | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia hemolítica con otras discrasias sanguíneas. |
| | Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, fotosensibilidad, urticaria, angioedema, dermatitis exfoliativa, erupción, hiperhidrosis. |
| | Trastornos del oído y del laberinto | Tinnitus Acufenos Laberintitis |
| | Trastornos psiquiátricos | Confusión Pesadillas Depresión |
| | Trastornos vasculares | Hipotensión Hipertensión Edema |
| | Trastornos cardiacos | Arritmias Palpitaciones Taquicardia |
| | Trastornos hepatobiliares | Colestasis Hepatitis incluyendo ictericia Trastornos de la función hepática |
| | Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción eréctil Trastornos menstruales |

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Las personas de edad avanzada, los niños pequeños, los pacientes con trastornos en el hígado, el consumo crónico de alcohol o la malnutrición crónica, así como los pacientes tratados al mismo tiempo con medicamentos inductores enzimáticos tienen un riesgo más elevado de intoxicación, incluyendo la muerte.

Paracetamol:

La sintomatología por sobredosis en las primeras 24 horas incluye náuseas, mareos, vómitos, palidez de la piel, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.

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

Niveles aumentados de transaminasas hepáticas, deshidrogenasa lactato y bilirrubina con una reducción del nivel de protombina pueden aparecer durante las primeras 12-48 horas después de una sobredosis aguda.

También puede aparecer pancreatitis, fallo renal agudo y pancitopenia.

La sobredosis de *paracetamol* 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 a 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:

Aunque no se produzcan síntomas iniciales significantes, los pacientes deben dirigirse a un hospital para recibir atención médica inmediatamente. En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Se recomienda la determinación plasmática de paracetamol. La determinación plasmática de paracetamol se debe medir a las 4 horas o después de la última ingestión (las concentraciones iniciales son poco fiables).

Cuando se sospecha de una intoxicación por paracetamol, se deben administrar vía intravenosa donadores del grupo sulfhidrilo como *n*-acetilcisteína no más de 10 horas después de la ingestión. Aunque la *n*-acetilcisteína es más efectiva si se inicia durante este periodo, puede ofrecer protección aunque se administre 48 horas después de la ingestión, en este caso se debe administrar durante más tiempo.

Otras medidas dependerán de la severidad, naturaleza y curso de los síntomas clínicos de la intoxicación por paracetamol, se deben seguir los protocolos de cuidados intensivos.

Vía intravenosa:

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 periodo 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

Para 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 eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación; disminuye progresivamente a partir de la 8ª 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 *paracetamol* inferiores a 200 µg/ml.

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.

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 la intubación duodenal.

Fenilefrina y clorfenamina:

Síntomas:

La 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 (seguido de una insuficiencia ventricular o edema pulmonar especialmente en niños o por hemorragia cerebral), arritmias, taquicardias, palpitaciones, bradicardia refleja, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, 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.

Además, pueden aparecer otros síntomas relacionados con la sobredosis de clorfenamina como son: efectos anticolinérgicos (torpeza o inestabilidad, somnolencia intensa, sequedad de boca, nariz o garganta graves, rubor, disnea), arritmias cardíacas, depresión del SNC, estimulación del SNC (alucinaciones, convulsiones, insomnio), estos últimos síntomas pueden aparecer de forma tardía; hipotensión (sensación de desmayo).

Tratamiento:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos; anilidas; paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos, código ATC: N02BE51

Paracetamol:

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol 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 paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Fenilefrina:

La fenilefrina pertenece al grupo de las feniletilaminas. Es un simpaticomimético, agonista adrenérgico alfa-1. Fenilefrina es un descongestivo nasal que produce vasoconstricción que temporalmente reduce la inflamación de membranas mucosas que tapizan las vías nasales. Su acción en el corazón incluye elevación del ritmo cardiaco y reducción de su rendimiento.

Clorfenamina:

La clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas.

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H₁, que inhibe competitivamente estos receptores. Además presenta una acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Paracetamol:

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85 %. Se absorbe amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,3-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol 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 paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado principalmente en 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. La 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.

Fenilefrina:

Fenilefrina es absorbido de forma rápida e irregular en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza rápidamente en el intestino e hígado mediante la enzima monoaminoxidasa. Los efectos farmacológicos aparecen rápidamente y pueden durar varias horas. Tiene una biodisponibilidad oral de 38 % y su vida media de eliminación es de 2 a 3 horas.

Clorfenamina:

Clorfenamina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen a las 2-6 horas después de la administración oral.

Clorfenamina parece que sufre un considerable metabolismo de primer paso. Se distribuye en el líquido cefalorraquídeo hasta el sistema nervioso central, además de a todos los tejidos. Los datos bibliográficos manifiestan valores de biodisponibilidad de un 25-45 %. La distribución por los tejidos y líquidos corporales no es completa. Su vida media de distribución es de 15 minutos y la semivida de eliminación es de 14-25 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol

El paracetamol a dosis muy elevadas en animales causa necrosis centrolobulillar hepática, metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas llevados a cabo con ratas y ratones se han detectado lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, hiperreflexia, aumento de la susceptibilidad a infecciones, hipertermia y cambios degenerativos en hígado, riñón, estómago, glándulas salivares, testículos y timo observándose áreas de necrosis en los dos primeros.

No hubo hallazgos de carcinogenicidad en ratones y en ratas macho. Sin embargo, en ratas hembra se observó un aumento de la incidencia de leucemia de células mononucleares.

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Clorfenamina

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y ratones se observó somnolencia y temblor a dosis muy superiores a las utilizadas a nivel clínico.

En los estudios de genotoxicidad no se detectaron riesgos especiales para los seres humanos.

No hubo evidencia de potencial carcinogénico en los estudios realizados en ratas y ratones, sin embargo en ratones hembra se detectó en la glándula tiroides hiperplasia y un aumento en la incidencia de quistes de células foliculares.

Respecto a los estudios de reproducción y desarrollo en ratas y conejos, a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, no se encontraron evidencias de daños en el feto ni en la fertilidad, sin embargo si se observó una disminución de la supervivencia postnatal en ratas.

Fenilefrina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de dosis repetidas con fenilefrina por vía oral se observó una reducción en la ganancia de peso. No se evidenció toxicidad órgano-específica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarina sódica
Macrogol 6000
Aroma de naranja
Sílice sacarosa
Sacarosa

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres conteniendo granulado para solución oral de color blanco y olor a naranja.

Bisolgrip se presenta en envases de cartón conteniendo 10 sobres.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi - aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 - Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.500

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

Fecha de la primera autorización de comercialización: 27 de Marzo 1991.

Fecha de renovación de la autorización: Septiembre 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2020