

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apogrip polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol650 mg

Fenilefrina hidrocloreto (equivalente a 8,21mg de fenilefrina)..... 10 mg

Clorfenamina maleato (equivalente a 2,8 mg de clorfenamina)..... 4 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

Excipiente(s) con efecto conocido

Sacarosa..... 3.994 mg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

Polvo blanco, homogéneo sin grumos y sabor naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursen con fiebre, dolor leve o moderado y congestión nasal para adultos y adolescentes a partir de 12 años. .

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral:

Adultos y niños mayores de 12 años: Se tomará un sobre cada 6-8 horas.

No se excederá de 3 gramos de paracetamol (4 sobres) cada 24 horas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol (3 sobres de Apogrip) al día y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal: Este medicamento no está indicado para esta población debido a la dosis de paracetamol.

Pacientes de edad avanzada: Ver sección 4.4.

Población pediátrica: No se puede administrar en niños menores de 12 años.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

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

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, 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.

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 al paracetamol, a fenilefrina, a clorfenamina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No administrar a pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad)-

- No administrar a pacientes con hipertiroidismo ni con enfermedades cardiovasculares graves (como angina de pecho, enfermedad coronaria grave) ni en feocromocitoma.

- No administrar en pacientes que han estado recibiendo tratamiento para la depresión con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o con antidepresivos tricíclicos o para el Parkinson con metildopa hasta 15 días antes de la toma de este medicamento.

- Niños menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis recomendada.

Si la sintomatología se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días, o bien la sintomatología o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica. Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.

Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardiacas o pulmonares, o con disfunción renal grave (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 renales).

El paracetamol debe administrarse con precaución en las siguientes situaciones: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica).

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 3 sobres de Apogrip (2 g de paracetamol) /día.

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 preparado.

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 ó más bebidas alcohólicas – cerveza, vino, licor,...-al día), puede provocar daños hepáticos.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetil salicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.

Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámica en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con desnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha de AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

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

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

Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros.

Se deberá evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones: obstrucción del cuello vesical, hipertrofia de próstata, retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión, enfermedades renales o pulmonares, anemia y diabetes mellitus, ya que la fenilefrina puede agravar estas patologías, o interaccionar con fármacos que las tratan.

Uso en 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 pacientes de edad avanzada 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.

Uso en niños

No usar en niños menores de 12 años.

En niños sometidos a tratamiento con antihistamínicos puede producirse una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad.

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. Este medicamento contiene 3.994 mg de sacarosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos:

Interacciones del paracetamol:

La hepatotoxicidad potencial del paracetamol puede verse incrementada por la administración de grandes dosis o de dosis prolongadas de una serie de sustancias, por inducción de los enzimas microsomales hepáticos. Estos agentes también pueden provocar una disminución en los efectos terapéuticos del paracetamol. Dichas sustancias son: BARBITÚRICOS, CARBAMAZEPINA, HIDANTOÍNAS, ISONIAZIDA, RIFAMPICINA Y SULFINPIRAZONA.

El paracetamol interacciona con:

Sustancia	Descripción del efecto
Alcohol etílico	Se ha producido hepatotoxicidad en alcohólicos crónicos con diferentes dosis (moderadas y excesivas) de PARACETAMOL, por AUMENTO DE SUS EFECTOS.
Anticoagulantes orales derivados de la cumarina o de la indandiona	La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar UN INCREMENTO DEL EFECTO ANTICOAGULANTE, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación.
Anticolinérgicos	El COMIENZO DE LA ACCIÓN DEL PARACETAMOL puede verse RETRASADO O LIGERAMENTE DISMINUIDO, aunque el efecto farmacológico no se ve afectado de forma significativa por la interacción con anticolinérgicos.
β-bloqueantes, propranolol	El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede POTENCIAR LA ACCIÓN DEL PARACETAMOL.
Carbón activo	REDUCE LA ABSORCIÓN DEL PARACETAMOL cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
Contraceptivos orales	Incrementa la glucuronidación, aumentando así el aclaramiento plasmático y disminuyendo la semivida del paracetamol. Por lo tanto, REDUCE LOS EFECTOS DEL PARACETAMOL.
Diuréticos del asa	LOS EFECTOS DE LOS DIURETICOS PUEDEN VERSE REDUCIDOS, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
Lamotrigina	El paracetamol PUEDE REDUCIR LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LAMOTRIGINA, produciendo una disminución del efecto terapéutico.
Probenecid	Puede INCREMENTAR LIGERAMENTE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DEL PARACETAMOL.
Zidovudina	Puede provocar la DISMINUCIÓN DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ZIDOVUDINA por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

Interacciones de la clorfenamina:

El uso simultáneo con medicamentos que producen depresión sobre el SNC (p. ej., alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos), puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de estos medicamentos o de antihistamínicos como la clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.

- Antidepresivos tricíclicos: el uso simultáneo con los antihistamínicos puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de los antidepresivos tricíclicos o de los antihistamínicos, así como los efectos anticolinérgicos.
- Maprotilina: el uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC bien de la maprotilina, bien de los antihistamínicos, así como los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos o de estos medicamentos.

- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), incluyendo la furazolidona, pargilina y procarbazina. El uso simultáneo con los antihistamínicos puede prolongar e intensificar los efectos antimuscarínicos y depresores del SNC de los antihistamínicos.
- Alcohol: el uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC del alcohol o de los antihistamínicos.
- Anticolinérgicos: el uso simultáneo de clorfenamina y anticolinérgicos puede potenciar los efectos anticolinérgicos.

Interacciones de la fenilefrina:

- El uso simultáneo con las aminas simpaticomiméticas puede prolongar e intensificar los efectos estimulantes cardíacos y vasopresores de éstas.
- Los bloqueantes α -adrenérgicos administrados previamente a la fenilefrina, pueden bloquear la respuesta presora a la fenilefrina, pudiendo ocasionar hipotensión grave. También puede disminuir el efecto presor y acortar la duración de acción de la fenilefrina.
- Los anestésicos hidrocarburos por inhalación usados simultáneamente con fenilefrina pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares graves.
- La fenilefrina no se debe emplear junto a un anestésico local para anestesiar zonas irrigadas por arterias terminales, por el riesgo de que se pueda producir isquemia.
- Los efectos terapéuticos de los bloqueantes β -adrenérgicos pueden inhibirse cuando se utilizan simultáneamente con fenilefrina. Asimismo el bloqueo beta-adrenérgico puede dar lugar a actividad alfa-adrenérgica sin oposición, con riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.
- Glucósidos digitálicos: el uso simultáneo con fenilefrina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- El uso simultáneo de dihidroergotamina, ergometrina, metilergometrina o metilsergida con fenilefrina, puede ocasionar un aumento de la vasoconstricción.
- La fenilefrina interacciona también con mesilatos ergoloides o ergotaminas y no se recomienda un uso simultáneo.
- Doxapram: el uso simultáneo con fenilefrina puede aumentar los efectos presores de alguno de los dos productos.
- Metildopa o trimetafán: el uso simultáneo con fenilefrina puede potenciar la respuesta presora a la fenilefrina.
- Antidepresivos tricíclicos: El uso simultáneo puede potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.
- Maprotilina: puede potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.
- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO): reducen el metabolismo de la fenilefrina, por lo que pueden aumentar el riesgo de crisis hipertensivas.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

Paracetamol:

El paracetamol 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. Reducción (biológica) de glucosa. 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 paracetamol, 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 paracetamol 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 paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Clorfenamina:

La clorfenamina puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Paracetamol:

Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, 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. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio-riesgo.

Fenilefrina:

No se han realizado estudios controlados en humanos.

Clorfenamina:

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.

Lactancia

Apogrip no se debe utilizar durante la lactancia

Paracetamol:

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 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado *paracetamol* ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. Paracetamol 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:

La información es limitada en cuanto a la excreción de fenilefrina en leche materna humana o animal. Un riesgo para el lactante no puede ser descartado.

Clorfenamina:

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

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

Durante el periodo de utilización del paracetamol, clorfenamina y fenilefrina, se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer 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, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia		
Raras (=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
Muy raras (<1/10.000)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares:	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios:	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y

		precauciones especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.
No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

Relacionadas con la fenilefrina:

Frecuencia no conocida:

-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 cardiacos: dolor precordial o malestar, bradicardia grave, aumento del trabajo cardiaco por incremento de la resistencia arterial periférica que afecta especialmente a ancianos o pacientes con pobre circulación cerebral o coronaria, posible inducción o exacerbación de una insuficiencia cardiaca asociada a enfermedad cardiaca, palpitaciones (con altas dosis).

-Trastornos vasculares: hipertensión (generalmente con dosis elevadas o en individuos susceptibles), vasoconstricción periférica con reducción del flujo de sangre a órganos vitales (los efectos vasoconstrictores pueden más probablemente suceder a pacientes hipovolémicos); frío en las extremidades, rubor, hipotensión. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, distress respiratorio.

-Trastornos gastrointestinales: vómitos (con altas dosis).

-Trastornos renales y urinarios: disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.

-Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.

-Exploraciones complementarias: hipocaliemia, acidosis metabólica.

Reacciones adversas poco frecuentes:

-Trastornos cardiacos: infarto de miocardio, arritmia ventricular.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).

-Trastornos vasculares: hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).

Relacionadas con la clorfenamina:

Reacciones adversas que aparecen más frecuentemente:

-Trastornos del sistema nervioso: 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.

-Trastornos oculares: visión borrosa, diplopía.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades.

-Trastornos gastrointestinales: 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: retención urinaria o dificultad al orinar.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: aumento de la sudoración.

Reacciones adversas menos frecuentes:

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático: raramente discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, anemia aplásica o trombocitopenia), con síntomas como hemorragia no habitual, dolor de garganta o cansancio.

-Trastornos del sistema inmunológico: 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 sistema nervioso: ocasionalmente excitación paradójica, especialmente con altas dosis y en niños o ancianos, caracterizada por inquietud, insomnio, temblores, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.

-Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos, laberintitis aguda.

-Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: tensión en el pecho, sibilancias.

-Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión, edema.

-Trastornos cardiacos: generalmente con sobredosis, arritmias cardiacas, palpitaciones, taquicardia.

-Trastornos hepatobiliares: raramente pueden producirse: colestasis, hepatitis u otros trastornos de la función hepática (con dolor de estómago o abdominal, orina oscura, etc.).

-Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia, adelantos en las menstruaciones.

Comunicación de efectos adversos

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

Paracetamol:

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 *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. La sobredosis también puede provocar coagulación intravascular diseminada.

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: 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 por vía oral.

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:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado, 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 PGE_1 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 cardíaco y reducción de su rendimiento.

Clorfenamina:

La clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas.

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H_1 , 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.

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

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

Paracetamol:

Absorción: 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 0,5-2 horas.

Distribución: 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.

Biotransformación y eliminación: 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

El paracetamol, 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 paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis 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 del paracetamol. 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 (e.j. 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, paracetamol 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 paracetamol no hepatotóxicas.

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

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol 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

Sílice coloidal anhidra
Ácido cítrico anhidro,
Sacarina de sodio,
Sacarosa,
Ciclamato de sodio anhidro,
Aroma naranja.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 10 sobres con polvo para solución oral. Los sobres son estucados de 60 g/m² - aluminio 20 micras-polietileno 30 g/m².

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.617

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

Febrero de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025