



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BISOLGRIP FORTE polvo para solución oral

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Paracetamol (DOE).....1.000 mg

Fenilefrina (DOE) hidrocloreuro.....10 mg

Clorfenamina (DOE) maleato.....4 mg

Excipientes: sacarosa 3.994 mg.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursen con fiebre, dolor leve o moderado, congestión y secreción nasal.

4.2 Posología y forma de administración

VÍA ORAL

Dosis recomendadas:

- Adultos mayores de 18 años: Un sobre cada 6-8 horas (tres o cuatro veces al día). No se excederá de 4 sobres (4 gramos de paracetamol) en 24 horas.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática: ver secciones 4.3 y 4.4, de **contraindicaciones y advertencias**.

Método de administración: el contenido del sobre se tomará disuelto totalmente en un poco de líquido, preferiblemente en medio vaso de agua.

Si la fiebre se mantiene durante más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen nuevos, se deberá evaluar la situación clínica.

La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que estos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

BISOLGRIP FORTE no tiene indicaciones para su uso en niños, debido a sus dosis.

Para uso en pacientes de edad avanzada, ver sección 4.4.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).
- Hipertensión arterial.
- Hipertiroidismo.

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias_ft@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

- Enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho).
- Taquicardia.
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).
- Glaucoma.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas 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 renales adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor, ...- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.
- Se recomienda precaución 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 menos del 5% de los ensayados.
- Puede producirse sensibilidad cruzada; los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros.
- Se requiere precaución y evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones: enfermedades renales o pulmonares, hipertrofia prostática, diabetes, asma bronquial, enfermedades cardiovasculares como bradicardia grave, hipotensión ortostática idiopática, arterioesclerosis cerebral, pancreatitis, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloro-duodenal, anemia, enfermedades del 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 antidepressivos 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.

Niños

BISOLGRIP FORTE no tiene indicaciones adecuadas para su uso en niños menores de 18 años dadas la dosis de paracetamol, 1.000 mg, y de los otros principios activos.

Pacientes de edad avanzada

Por el contenido en fenilefrina y clorfenamina debe administrarse con precaución en pacientes ancianos. Les pueden perjudicar especialmente la bradicardia y la reducción del caudal cardiaco. Se debe controlar la tensión arterial especialmente en pacientes mayores con enfermedades cardíacas (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.

Advertencias sobre excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

El paracetamol es metabolizado 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 paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

-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 a la 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.

-Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

-Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

-Anticonceptivos hormonales/Estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

-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.

-Carbón activado: disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis.

-Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-Diuréticos del asa: aunque el paracetamol puede reducir la excreción urinaria de prostaglandinas, los datos clínicos indican que no afecta a la diuresis o natriuresis provocada por la furosemida.

-Isoniazida: disminución del aclaramiento de paracetamol, 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 paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

-Probenecid: incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

-Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

-Rifampicina: aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

-Zidovudina: Aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Interacciones debidas a la fenilefrina:

-Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): se debe evitar su administración simultánea o se debe separar la administración de fenilefrina un mínimo de 15 días después de interrumpir un tratamiento de este tipo (tiempo que se estima necesario para que las enzimas MAO se recuperen del efecto inhibitorio que inducen los IMAO que hace que se reduzca el metabolismo de la fenilefrina), tanto antidepressivos 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 cardiacos y vasopresores, y el riesgo de crisis hipertensivas.

-Bloqueantes alfa-adrenérgicos: como la fenilefrina, no se recomienda su uso simultáneo con medicamentos con efectos similares como dihidroergotamina, metilergometrina, ergotaminas

(medicamentos para la migraña), oxitocina (inductor al parto), porque se puede producir un aumento de los efectos vasoconstrictores. Además, los medicamentos alfa-bloqueantes antihipertensivos o para hiperplasia benigna de próstata, antagonizan los efectos de los alfa-receptores pero dejan los efectos mediados por los beta sin oposición, pudiendo causar un riesgo incrementado de hipotensión y taquicardia.

-Bloqueantes beta-adrenérgicos: sus efectos terapéuticos pueden inhibirse, pudiéndose causar elevación de la tensión arterial. Asimismo, el bloqueo beta-adrenérgico puede dar lugar a actividad alfa-adrenérgica sin oposición, con riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

-Antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina o tetracíclicos como maprotilina: su uso simultáneo puede potenciar los efectos presores de la fenilefrina.

-Anestésicos volátiles, como ciclopropano o halotano: pueden aumentar el riesgo de arritmias.

-Antihipertensivos, particularmente los que tienen relación con el sistema nervioso simpático: se requiere precaución ya que se pueden antagonizar sus efectos hipotensivos (como metildopa que es de acción central y guanetidina, antihipertensivo bloqueante adrenérgico neuronal), pudiéndose producir hipertensión grave.

-Medicamentos que causan pérdida de potasio, como algunos diuréticos como furosemida: se puede potenciar la hipocaliemia y puede disminuir la sensibilidad arterial a los vasopresores como fenilefrina.

-Medicamentos que afectan a la conducción cardiaca, como glucósidos cardiacos y antiarrítmicos: se requiere precaución.

-Hormonas tiroideas: se requiere precaución.

-Medicamentos bloqueantes de ambos receptores, alfa y beta-adrenérgicos como labetalol y carvedilol: puede haber complejas interacciones con el uso simultáneo de fenilefrina y se puede potenciar la toxicidad por producirse un antagonismo a nivel de receptores beta.

-Atropina sulfato: bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina.

Interacciones debidas a la clorfenamina:

-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 clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.

-Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (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 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 siguientes determinaciones analíticas:

-Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

-Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.



-Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el 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:

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

Paracetamol: no se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA).

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.

BISOLGRIP FORTE no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Paracetamol: no se han descrito problemas en humanos. 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.

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.

BISOLGRIP FORTE no debe usarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BISOLGRIP FORTE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Este medicamento puede provocar somnolencia y sedación. Se evitará realizar actividades que requieran gran atención, como conducir automóviles o manejar maquinaria que pueda ser peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

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

-Trastornos gastrointestinales: vómitos (con altas dosis).

-Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.

-Exploraciones complementarias: hipocaliemia, acidosis metabólica.

Reacciones adversas raras:

-Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, arritmia ventricular.

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

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

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 gastrointestinales: sequedad de boca, pérdida de apetito, alteraciones de gusto u olfato, molestias gastrointestinales (náuseas, 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades.

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

-Trastornos oculares: visión borrosa, diplopía.

Reacciones adversas menos frecuentes o raras:

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

-Trastornos cardíacos: generalmente con sobredosis, arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia.

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

-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 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 vasculares: hipotensión, hipertensión, edema.

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

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

Relacionadas con el paracetamol:

Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

- Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad (ictericia)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipoglucemia
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica
- Trastornos renales y urinarios: piuria esteril(orina turbia),efectos renales adversos.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

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.

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 inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden 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. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por **vía I.V.** durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

1. ADULTOS

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

2. NIÑOS

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

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

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de 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.

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

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

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

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: R05X.

Paracetamol:

El paracetamol es un fármaco 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 hidrocloreto:

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 maleato:

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H-1, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tiene 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

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

Paracetamol:

Por vía oral su biodisponibilidad es de 75-85 %. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. La velocidad y el grado de absorción por vía rectal dependerán de la composición de la base del supositorio. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del 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 mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Fenilefrina:

Fenilefrina hidrocloreto 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 maleato 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

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero vistas en animales a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

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 FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra, ácido cítrico anhidro, sacarina sódica, sacarosa (3.994 mg/sobre), ciclamato de sodio anhidro, aroma de naranja.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 sobres.



6.6 Precauciones 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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, S.A.
Prat de la Riba, s/nº - Sector Turo de Can Matas
08173 Sant Cugat del Valles (Barcelona) España

8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
Mayo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO