VENTA LIBRE EN FARMACIAS

Zatifen® Grip

Día y Noche



Té Caliente





SOBRES DE GRANULADO SOLUBLE | VÍA ORAL

ETICOS®

COMPOSICIÓN:

Cada sobre de **Zatifen Grip® Día** contiene:

Paracetamol.....250 mg.

Dextrometorfano HBr.....10 mg.

Fenilefrina HCl.....5 mg.

Clorfeniramina maleato.....2 mg.

Excipientes.....c.s.

Cada sobre de **Zatifen Grip® Noche** contiene:

Paracetamol.....250 mg.

Dextrometorfano HBr.....10 mg.

Fenilefrina HCl.....5 mg.

Doxilamina succinato.....6,25 mg.

Excipientes.....c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Zatifen Grip® Día contiene paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano y clorfeniramina.

Zatifen Grip® Noche contiene paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano y doxilamina.

Ambas formulaciones constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común, que generalmente cursa con congestión nasal, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

El paracetamol, eficaz y principal derivado paraaminofenólico, posee acción analgésica y antipirética, al inhibir la producción de prostaglandinas en el organismo.

La fenilefrina, un simpaticomimético que actúa directamente sobre los receptores α-adrenérgicos.

A dosis terapéuticas, no tiene efecto estimulante en los receptores β-adrenérgicos del corazón.

Debido a su mecanismo de acción, produce constricción de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal aliviando la congestión nasal.

El dextrometorfano, congénere del analgésico narcótico levorfanol, que suprime el reflejo de la tos por medio de la depresión del control medular de la tos, sin propiedad analgésica ni sedante significativa, y que no deprime la respiración a dosis habituales, ni tiene potencial de adicción.

La clorfeniramina, un potente antihistamínico con acción antiespasmódica bronquial y emoliente contra la congestión nasal, rinorrea y estornudo.

La doxilamina, un antihistamínico derivado de la etanolamina, con actividad antagonista competitiva, reversible e inespecífica de los receptores de la histamina H1. Su inclusión en las presentaciones “noche” potencia la acción descongestionante agregando un efecto antihistamínico que puede ser útil en cuadros sintomáticos con componente alérgico asociado. Además, en personas sensibles, produce somnolencia, por su acción hipnótica y sedante, lo que podría facilitar la conciliación del sueño.

FARMACOCINÉTICA:

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

*El paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal.

La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos, y la vida media es de alrededor de 2 horas después de dosis terapéuticas.

La unión a proteínas plasmáticas es variable.

La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%).

Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucuronizar la droga. Una pequeña proporción de paracetamol sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P-450 para formar un intermediario de alta reactividad, que en forma normal reacciona con grupos sulfhidrilos del glutatión.

*La fenilefrina presenta una absorción irregular y se metaboliza rápidamente en el aparato gastrointestinal. Tras la administración oral, la descongestión nasal se produce a los 15-20 minutos y permanece durante 2-4 horas. Se metaboliza en el hígado e intestino por medio de la monoamino oxidasa (MAO). Se desconoce la estructura de los metabolitos, vía y porcentaje de eliminación.

*El dextrometorfano se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándo la Cmax alrededor de las 2 horas. Sus efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas. Se metaboliza en el hígado, y su eliminación es principalmente por vía renal.

*La clorfeniramina, se absorbe bien tras la administración oral.

Su unión a las proteínas es de 72%. Se metaboliza en el hígado.

Su vida media es de 12 a 15 horas.

La duración de la acción es de 4 a 25 horas. Se elimina por vía renal.

*La doxilamina se absorbe tras la administración oral a las 2-3 horas (Tmáx). Su distribución general se produce con rapidez. Su unión a proteínas plasmáticas es baja comparada con la de otros antihistamínicos, con valores de unión a albúmina humana del 24%. La doxilamina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. La biotransformación de la doxilamina no ha sido estudiada exhaustivamente, por lo que no se han identificado las enzimas involucradas.

Las vías metabólicas principales son: N-desmetilación, N-oxidación, hidroxilación, N-acetilación, N-desalquilación y descomposición de éter.

La doxilamina es un inductor (tipo fenobarbital) del citocromo P450 en ratones, aunque no se sabe con certeza si puede actuar como inductor enzimático en humanos.

El succinato de doxilamina tiene una semivida de eliminación de unas 10-13 horas en adultos jóvenes sanos, siendo de alrededor de 12-16 horas en los pacientes de edad avanzada.

El fármaco se excreta principalmente en la orina en forma de doxilamina no modificada (aproximadamente el 60%) y de metabolitos nordoxilamina y dinordoxilamina.

INDICACIONES:

Tratamiento de la congestión nasal, rinorrea, tos y estornudos, asociados a un factor alérgico, al resfrío común o a las infecciones respiratorias superiores leves. Por la combinación con un analgésico y antifebril, también está indicado para el tratamiento de los síntomas relacionados a un cuadro gripal, como fiebre, cefalea, y dolores generalizados.

POSOLOGÍA:

Vía de administración: Oral

Zatifen Grip® Día:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 sobre cada 6 u 8 horas, por no más de 5 días, salvo indicación del médico. No exceder la dosis recomendada.

Zatifen Grip® Noche:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 sobre antes de acostarse, por no más de 5 noches, salvo indicación del médico. No se debe exceder la dosis recomendada.

MODO DE USO:

Este producto se debe administrar por vía oral independientemente o no de los alimentos. El contenido del sobre se debe disolver totalmente en una taza de agua tibia o caliente para ingerirlo.

Mientras se tome este producto, se recomienda no tomar bebidas alcohólicas, porque se puede potenciar la aparición de los efectos adversos de los principios activos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINES, no debe administrase este medicamento a personas que hayan sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoides asociadas a uso de ácido acetilsalicílico u otro AINE.

Pacientes con úlcera péptica (activa o sospechosa de esta condición), sangramiento o enfermedad inflamatoria activa del tracto gastrointestinal.

Disfunción hepática severa. Insuficiencia renal grave.

Alcoholismo. Glaucoma. Hipertrofia prostática.

Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Uso concomitante de inhibidores enzimáticos potentes de las isoenzimas CYP450. Embarazo y lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

***Relacionadas con el paracetamol:** 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.

En general, las reacciones adversas del paracetamol son raras o muy raras, e incluyen:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: Malestar.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos vasculares:

Raras: Hipotensión

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia) y efectos secundarios renales.

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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han notificado muy raramente casos de reacciones graves en la piel.

****Relacionadas con la fenilefrina:***

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

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 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 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 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 el dextrometorfano:**

Trastornos del sistema nervioso: Se ha notificado en algunos casos somnolencia, mareo y vértigo y más raramente confusión mental y dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales: Se ha notificado en algunos casos estreñimiento, náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

***Relacionadas con la clorfeniramina:**

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, discoordinación (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: dermatitis exfoliativa, aumento de la sudoración.

Trastornos oculares: visión borrosa, diplopía.

Reacciones adversas menos frecuentes:

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

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

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 sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad con erupciones, 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 aplástica 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 doxilamina:**

Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento. Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos: boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: boca seca, estreñimiento.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído: vértigo.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: secreción bronquial aumentada.

Poco frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema periférico.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Trastornos oculares: diplopía.

Raras:

Trastornos psiquiátricos: agitación (especialmente en ancianos).

Trastornos del sistema nervioso: temblor, convulsiones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas, es obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com.py / Teléf.: +595 991 204 971 para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. o a farmacovigilancia@dinavisa.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Debido a su contenido en paracetamol: El paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol, puede provocar daño hepático.

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.

Además, puede causar reacciones graves a la piel, que pueden manifestarse con enrojecimiento, reacciones cutáneas, ampollas y daño en la superficie de la piel.

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 recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA),

particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol

Debido a su contenido en dextrometorfano: En pacientes con enfermedades hepáticas se puede alterar el metabolismo del dextrometorfano, lo que se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes.

No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia de las vías respiratorias.

Los pacientes con una condición respiratoria persistente como enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial, o si la tos está acompañada de secreciones excesivas, deben consultar a su médico antes de usar este producto.

La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que deberá evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

El principio activo dextrometorfano, es potencialmente adictivo por lo que su uso prolongado puede provocar tolerancia y dependencia mental y física.

Debido a su contenido en fenilefrina: Se debe tener especial precaución cuando se administre fenilefrina a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente tales como enfermedad cardiaca isquémica, arritmias, enfermedad vascular oclusiva incluyendo arteriosclerosis, hipertensión o aneurismas.

En pacientes con angina de pecho se puede producir dolor anginoso. Debe tenerse también precaución cuando se administre a pacientes con diabetes mellitus o glaucoma de ángulo cerrado.

Debido a su contenido en clorfeniramina:

-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.

-Se puede producir sensibilidad cruzada; los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos.

Debido a su contenido en doxilamina:

No debe administrarse doxilamina durante periodos superiores a 7 días, a menos que el médico lo considere recomendable.

Si se produce somnolencia diurna, se recomienda reducir la dosis o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse.

Convulsiones: Se aconseja precaución en pacientes con epilepsia, ya que en ocasiones los antihistamínicos pueden producir hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones.

-Trastornos cardíacos: Debe tratarse con mucho cuidado a los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca.

Se debe prestar una atención especial al tratar a pacientes con hipertensión arterial, ya que los antihistamínicos pueden aumentar la presión arterial.

También se aconseja en pacientes con prolongación del intervalo QT ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo.

Funcionalidad auditiva: La doxilamina puede enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros), por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.

Deshidratación: Los antihistamínicos H1 pueden agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos.

Tratamiento concomitante con otros depresores del SNC: Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

La doxilamina puede tener un efecto aditivo en el sistema nervioso central (SNC) cuando se toma simultáneamente con bebidas alcohólicas, hipnóticos, sedantes y otros fármacos depresores del SNC.

Además, el efecto anticolinérgico de los antihistamínicos puede potenciarse si el fármaco se administra junto con antidepresivos tricíclicos o anticolinérgicos.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática de intensidad leve a moderada.

Población pediátrica: No se recomienda la administración de este producto a niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada: Por el contenido en fenilefrina, clorfeniramina y doxilamina, 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.

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, retención urinaria, visión borrosa, a la vez que puede aumentar la somnolencia diurna y el vértigo.

También se ha registrado un riesgo mayor de sufrir caídas en la población geriátrica. Si estos efectos son continuos o graves, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes:

***Zatifen Grip® Día:**

-Este producto contiene una pequeña cantidad de sodio, por lo que puede considerarse exento de sodio.

-Este producto contiene manitol, que en dosis alta puede producir un efecto laxante leve.

-Este producto contiene colorante amarillo Nº 5 o tartrazina, que puede ocasionar reacciones alérgicas, sobre todo en personas asmáticas y con sensibilidad a la aspirina.

***Zatifen Grip® Noche:**

-Este producto contiene una pequeña cantidad de sodio, por lo que puede considerarse exento de sodio.

-Este producto contiene manitol, que en dosis alta puede producir un efecto laxante leve.

-Este producto contiene colorante amarillo Nº 6 laca, que puede causar reacciones de hipersensibilidad, ataques de asma y trastornos de hiperactividad en niños.

Uso durante el embarazo y la lactancia: Los principios activos que componen este producto atraviesan la barrera placentaria y mamaria.

Por tanto, su uso durante el embarazo o lactancia no está recomendado. No debe administrarse el fármaco durante el embarazo o lactancia salvo en los casos donde, a estricto juicio médico, esté justificado, debiéndose en todo caso valorar los posibles efectos beneficiosos frente a los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Efectos sobre la conducción de vehículo y el manejo de maquinaria: Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física 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.

RESTRICCIONES DE USO:

Este producto debe utilizarse en forma restringida en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, hepática, y respiratoria, enfermedad

cardiovascular, hipertensión arterial, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, glaucoma, convulsiones, diabetes, reacciones de hipersensibilidad a fármacos relacionados, o derivados de alguno de sus componentes, y en mujeres que se encuentren planeando concebir o en tratamiento para ello.

INTERACCIONES:

Interacciones debidas al paracetamol: El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías.

Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

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

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación.

No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

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

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos del asa: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el 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.

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.

-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, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

Interacciones debidas a la fenilefrina:

Inhibidores de la monoaminooxidasa (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 inhibidor que inducen los IMAO que hace que se reduzca el metabolismo de la fenilefrina), tanto antidepresivos como fenelzina, isocarboxacida, nialamida, tranilcipromina o moclobemida

o para tratamiento de la enfermedad de Parkinson como selegilina, u otros como furazolidona; se pueden potenciar los efectos cardiacos y vasopresores, y el riesgo de crisis hipertensivas.

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. Raramente, a dosis muy altas, la fenilefrina puede interaccionar con glucósidos digitálicos y aumentar el riesgo de arritmias.

Interacciones debidas al dextrometorfano: En uso simultáneo con medicamentos depresores del SNC, puede potenciar este efecto.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa en simultáneo con dextrometorfano, pueden producir excitación, hipotensión e hiperpirexia.

En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con celecoxib, parecoxib o valdecoxib por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Los antiarrítmicos (amiodarona o quinidina), pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano, pudiendo alcanzarse niveles tóxicos.

Se debe administrar con precaución con expectorantes y mucolíticos, ya que la inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales. El haloperidol puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano, por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.

El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal.

Interacciones debidas a la clorfeniramina:

Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central: (ej.: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos, procarbazina, etc.) se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos, como la clorfeniramina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazina (anticanceroso): su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.

Antidepresivos tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica (como Belladona o alcaloides de la Belladona): se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfeniramina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico.

Fosfenitoína y fenitoína: aumento de riesgo de toxicidad por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmos, temblor).

Medicamentos ototóxicos: se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.

Medicamentos fotosensibilizantes: se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Pueden reducirse los efectos antianginosos de los nitratos.

Interacciones debidas a la doxilamina:

Interacciones farmacodinámicas: No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con doxilamina ya que puede intensificar el efecto de la doxilamina de una forma impredecible.

No debe utilizarse epinefrina para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial.

Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave.

Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej., antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolépticos).

Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej., ciertos diuréticos).

Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej., barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos o procarbazina).

Los antihipertensivos con efecto sobre el SNC tales como guanabenzo, clonidina o alfa-metildopa, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.

Los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando se administra simultáneamente doxilamina con otros fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos, fármacos antiespasmódicos atropínicos o disopiramida).

Debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de doxilamina y los siguientes productos: antihistamínicos que se aplican en la piel (como crema, pomada o aerosol de difenhidramina), antiespasmódicos (p. ej., atropina y alcaloides de belladona) y escopolamina.

Interacciones farmacocinéticas:

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de la doxilamina:

No se conocen las enzimas responsables del metabolismo de la doxilamina.

Por este motivo, no deben usarse inhibidores potentes de las isoenzimas CYP450 junto con doxilamina, debido al posible riesgo de una mayor exposición a la doxilamina y, por consiguiente, un riesgo mayor de efectos adversos y sedación diurna.

Se incluyen los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina y telitromicina), antiarrítmicos (amiodarona), antivíricos inhibidores de proteasa (indinavir, ritonavir y telaprevir) y antimicóticos azólicos (fluconazol, ketoconazol e itraconazol), bupropión y gemfibrozil.

Efectos de la doxilamina en la farmacocinética de otros medicamentos: Existe un conocimiento limitado del potencial de la doxilamina en la inhibición del metabolismo de otros fármacos.

Por este motivo, no deben usarse medicamentos con un margen terapéutico estrecho junto con doxilamina, debido al riesgo de una exposición mayor a estos fármacos.

SOBREDOSIS:

Síntomas: Son signos de sobredosis de este producto: confusión, excitación, nerviosismo, inquietud o irritabilidad no habituales, torpeza, taquipnea, alucinaciones, hipertensión, bradicardia, micción dolorosa o difícil, cefaleas, náuseas, vómitos, sequedad de boca o nariz, sofoco, enrojecimiento de la cara, crisis convulsivas, insomnio (estimulación del SNC), o somnolencia. Incidencia rara: mareos, taquicardia, anorexia, rash cutáneo, visión borrosa o cualquier cambio en la visión.

La complicación más grave de la sobredosis aguda de paracetamol, es una necrosis hepática dosis-dependiente, potencialmente fatal.

La dosis mortal de paracetamol es de 10 g aproximadamente; pero hay varias causas que pueden disminuir esta dosis (tratamiento concomitante con doxorrubicina o el alcoholismo crónico).

La ingesta accidental de dosis muy altas de dextrometorfano puede producir, sobre todo en los niños un estado de sopor o letargo, alucinaciones, histeria, edema facial, excitabilidad, náuseas, vómitos, midriasis, o alteraciones en la forma de andar.

Una complicación grave por sobredosis con doxilamina es la rabdomiólisis, con el subsecuente fallo renal.

El pronóstico depende de la toxicidad farmacológica subyacente, que puede contribuir a la mortalidad notificada de aproximadamente el 5% observada en casos graves de rabdomiólisis.

Sin embargo, la mayoría de los casos son leves.

Si no existe ninguna otra complicación subyacente, la insuficiencia renal aguda de la rabdomiólisis es reversible y tiene un pronóstico excelente, aunque la recuperación puede ser lenta.

Tratamiento:

El tratamiento es sintomático y de mantenimiento, con la posible utilización de:

-Inducción de la emesis.

-Lavado gástrico.

-Vasopresores para tratar la hipotensión

-En caso de depresión respiratoria, por intoxicación con dextrometorfano, se debe administrar naloxona y asistencia respiratoria.

Si se producen convulsiones, administrar benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, en función de la edad.

La sobredosis con paracetamol debe tratarse con N-acetilcisteína por vía intravenosa sin esperar a que aparezcan los síntomas, pues la necrosis hepática es irreversible.

En caso de sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos - Teléf.: (021) 220-418. Asunción, Paraguay.

PRESENTACIONES:

-Caja conteniendo 9 sobres con granulado soluble de Zatifen Grip® Día y 3 sobres con granulado soluble de Zatifen Grip® Noche.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Versión: 000 - Año: 2026

ETICOS®

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.