

	LABORATORIO NEO- FÁRMACO DEL ECUADOR CONTROL DE CALIDAD	F-AS-024-001
	FICHA TÉCNICA ANTIGRIPAL NF® TABLETAS	Según POE-NAS-014
	FT_ ANTIGRIPAL NF® TABLETAS	Revisión 02

TABLA DE CONTENIDO

2.	COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	2
3.	FORMA FARMACÉUTICA	2
4.	DATOS CLÍNICOS	2
4.2.	Posología y forma de administración	2
4.3.	Contraindicaciones	2
4.4.	Advertencias y precauciones especiales de empleo	3
4.5.	Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	3
4.6.	Fertilidad, embarazo y lactancia	4
4.7.	Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	4
4.8.	Reacciones adversas	5
5.	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	7
5.2.	Propiedades farmacocinéticas	8
6	. DATOS FARMACÉUTICOS	11
6.2.	Incompatibilidades	11
6.3.	Periodo de validez	11
6.4.	Precauciones especiales de conservación	11
6.5.	Naturaleza y contenido del envase	12
6.6.	Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones	12
7.	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	12
8.	NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	12
9.	FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN	12
10.	FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO	12
11.	BIBLIOGRAFÍA	12

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ANTIGRIPAL NF® TABLETAS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Paracetamol	500.00 mg
Cetirizina Dihidrocloruro	5.0 mg
Fenilefrina Hidrocloruro	10.0 mg
Cafeína	30.0 mg
Excipientes c.s.p.	1 Tableta

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta

Tableta recubierta amarilla oblonga biconvexa, una cara con el Logotipo de Neo fármaco (NF) y la otra llana.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio de los síntomas del resfriado y de la gripe, incluyendo fiebre, dolor, dolor de garganta y congestión nasal en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos y adolescentes mayores a 12 años (incluyendo población de edad avanzada): Una tableta recubierta de ANTIGRIPAL® NF TABLETAS hasta 2 veces al día (cada 12 horas).

No debe utilizarse en niños menores de 12 años.

Debe utilizarse únicamente durante el día, dado que contiene cafeína que puede provocar insomnio.

Duración del uso: No debe tomarse durante más de 3 días sin consultar al médico.

Este producto no debe utilizarse durante periodos o dosis mayores sin consultar a un médico.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

- Feocromocitoma.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipertensión.
- Hipertiroidismo.
- Diabetes.

- Enfermedad cardíaca.
- Glaucoma de ángulo estrecho.

Uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, medicamentos beta-bloqueantes o inhibidores de la MAO (en las últimas 2 semanas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deben consultar con el médico antes de utilizar el medicamento los pacientes con las siguientes patologías:

Hipertrofia de la próstata.

Enfermedad vascular oclusiva (p.ej. fenómeno de Raynaud)

Enfermedad cardiovascular.

Deshidratación

Malnutrición crónica

Depleción de glutatión debido a deficiencias metabólicas

No debe utilizarse el medicamento en pacientes que utilicen otros simpaticomiméticos (como descongestivos, inhibidores del apetito y psico-estimulantes del tipo anfetaminas).

Debe evitarse una ingesta excesiva de cafeína (p.ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) mientras se utiliza este medicamento.

Debe tenerse precaución en pacientes con un consumo excesivo crónico de alcohol.

Un aumento de la dosis recomendada de paracetamol puede provocar daños hepáticos graves y potencialmente fatales. Para evitar el riesgo de sobredosis, no debe utilizarse ningún otro medicamento que contenga paracetamol concomitantemente.

Se recomienda precaución en la administración de paracetamol en pacientes con daño renal o hepático. El riesgo de sobredosis es mayor en aquellos con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica.

No debe excederse la dosis recomendada.

Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

En caso de fiebres elevadas, signos de una infección secundaria o duración de los síntomas durante más de 3 días, se recomienda consultar al médico.

Mantener fuera del alcance de los niños.

En general, los medicamentos que contienen paracetamol no deben utilizarse más de varios días o en dosis elevadas sin consejo médico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los medicamentos inductores enzimáticos pueden aumentar el daño hepático, al igual que el consumo excesivo de alcohol. Las sustancias que han demostrado retrasar la tasa de vaciado gástrico (como la propantelina y los analgésicos narcóticos petidina, pentazocina y ciertos alimentos, especialmente carbohidratos) en consecuencia reducen la tasa de absorción de paracetamol. Del mismo modo, los fármacos que promueven el vaciado gástrico tales como la metoclopramida y la domperidona pueden aumentar la velocidad de absorción de paracetamol. La colestiramina reduce la absorción de paracetamol.

Se considera poco relevante el significado clínico de estas interacciones en el uso agudo y en el régimen de dosificación propuesto.

Se recomienda consultar con el médico antes de empezar a tomar ANTIGRIPAL NF® TABLETAS en combinación con los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la monoamino oxidasa (incluyendo moclobemida): la interacción entre aminas simpaticomiméticas como la fenilefrina y inhibidores de la monoamino oxidasa puede dar lugar a hipertensión.
- Aminas simpaticomiméticas: el uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede incrementar el riesgo de sufrir efectos adversos cardiovasculares.
- Beta-bloqueantes y otros antihipertensivos: (incluyendo debrisoquina, guanetidina, reserpina y metildopa): fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos beta-bloqueantes y antihipertensivos. Puede aumentar el riesgo de hipertensión y de otros efectos cardiovasculares.
- Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo amitriptilina): en combinación con fenilefrina, se puede ver incrementado el riesgo de sufrir efectos adversos cardiovasculares (ver contraindicaciones).
- Digoxina y glucósidos cardíacos: el uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede incrementar el riesgo de sufrir arritmias o un ataque al corazón.
- Alcaloides ergóticos (ergotamina y metilsergida): se incrementa el riesgo de padecer ergotismo.
- Warfarina y otras cumarinas: el efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede verse incrementado por un uso diario prolongado y regular de paracetamol, con un mayor riesgo de hemorragia. Dosis ocasionales no tienen ningún efecto significativo.

No administrar de manera concomitante con alcaloides del opio y derivados (Dextrometorfano Bromhidrato) y expectorantes (Guaifenesina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No está recomendado el uso de este medicamento durante el embarazo debido a su contenido en cafeína, cetirizina y fenilefrina.

Existe un incremento potencial del riesgo de que el niño nazca con bajo peso y de aborto espontáneo asociado al consumo de cafeína durante el embarazo.

Lactancia

Este medicamento no debería utilizarse durante la lactancia sin recomendación médica.

La cafeína en la leche materna puede tener un efecto estimulante en los bebés lactantes.

La fenilefrina puede ser excretada en la leche materna.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas es pequeña o moderada. Especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, al cambiar la medicación y en combinación con alcohol.

Las medidas objetivas no han mostrado efectos clínicos relevantes de cetirizina, a las dosis recomendadas de 10 mg, sobre la capacidad para conducir, la latencia al sueño y la respuesta motora.

Los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria no deben exceder la dosis máxima recomendada y tener en cuenta su respuesta a los medicamentos.

En pacientes sensibles, el uso conjunto de alcohol o cualquier depresor del SNC puede causar disminuciones adicionales en el estado de alerta y alteración del rendimiento.

4.8. Reacciones adversas

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En esta sección, las frecuencias de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$), frecuentes ($=1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($=1/1000$ a $< 1/100$), raras ($=1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Resumen de las reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos de sistema inmunitario

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (angioedema, disnea, sudoración, náuseas, hipotensión hasta shock), anafilaxis. Reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupciones en la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: cansancio, dolor de cabeza, mareo, insomnio, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, inquietud y excitabilidad.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: empeoramiento de un glaucoma de ángulo estrecho pre-existente, midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable que ocurra en aquellos casos de glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: hipertensión, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: boca seca, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.

Trastornos hepato-biliares

Muy raro: disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: Se han notificado casos muy raros de reacciones graves en la piel.

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas (por ejemplo erupción, urticaria, dermatitis alérgica). Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad ζ incluyendo sensibilidad cruzada con otros simpaticomiméticos.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: disfunción renal, disuria, retención urinaria. Esto es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto urinario, como hipertrofia prostática.

4.9 Sobredosis o ingesta accidental

Paracetamol

Es posible que se produzca daño hepático en adultos que han tomado 10 g o más de paracetamol, pero también se han dado casos en dosis menores a esta. La ingesta de 5 g o más de paracetamol puede dar lugar a daño hepático en pacientes con factores de riesgo.

Factores de riesgo:

Si el paciente

- A. Ha estado tratado durante un largo tiempo con carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otras sustancias inductoras de las enzimas hepáticas.
- B. Consume alcohol en exceso de manera regular.
- C. En casos en que el glutatión esté agotado. Por ejemplo: trastornos alimentarios, fibrosis quística, infección por VIH, inanición, caquexia.

Síntomas

En las primeras 24 horas, los síntomas de una sobredosificación por paracetamol son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede hacerse evidente de 12 a 48 horas después de la ingestión. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En una intoxicación severa, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y la muerte. Se puede desarrollar insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, que se puede detectar por la presencia de dolor lumbar, hematuria y proteinuria, incluso en ausencia de daño hepático grave. Se han dado casos de arritmias cardíacas y pancreatitis.

Tratamiento

En caso de sobredosis por paracetamol es esencial establecer un tratamiento inmediato. A pesar de la falta de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ir al hospital rápidamente para recibir asistencia médica urgente. Los síntomas pueden limitarse a náuseas o vómitos y no siempre son representativos de la gravedad de la sobredosis o del riesgo de daño orgánico.

Se debe de considerar el tratamiento con carbón activado si la sobredosis se ha realizado en un tiempo inferior a 1 hora. La concentración de paracetamol en plasma debe ser medido a las 4 horas o después de la ingestión (las concentraciones anteriores son poco fiables). El tratamiento con N-acetilcisteína puede utilizarse hasta 24 horas después de la ingestión de paracetamol, sin embargo, el máximo efecto de protección se obtiene en un máximo de 8 horas post-ingestión. La eficacia del antídoto disminuye considerablemente después de este tiempo. Si se requiere, el paciente debe recibir N-acetilcisteína intravenosa, de acuerdo con el esquema de dosificación establecida. Si el vómito no es un problema, la metionina oral puede ser una alternativa adecuada fuera del hospital. La gestión de los pacientes que presentan insuficiencia hepática grave después de las 24 horas de la ingestión se deben discutir con el servicio de toxicología o la unidad de hepatología.

Cafeína

Síntomas

Una sobredosis de cafeína puede dar lugar a dolor epigástrico, vómitos, diuresis, taquicardia o arritmia cardíaca, estimulación del SNC (insomnio, inquietud, excitación, agitación, nerviosismo, temblores y convulsiones).

Debe tenerse en cuenta que para que se produzcan síntomas clínicamente significativos de sobredosis de cafeína con este medicamento, la cantidad ingerida sería asociada a toxicidad hepática grave relacionada con paracetamol.

Tratamiento

No se dispone de un antídoto específico, pero se pueden aplicar medidas de soporte.

Fenilefrina

Síntomas

En la sobredosis de fenilefrina los síntomas que se producen son los enumerados en las reacciones adversas. Otros síntomas que se pueden producir son hipertensión y una posible bradicardia refleja. En los casos graves se puede producir confusión, alucinaciones, convulsiones y arritmias. Sin embargo, la cantidad necesaria de fenilefrina para producir toxicidad grave es mayor que la necesaria para causar toxicidad hepática relacionada con paracetamol.

Tratamiento

El tratamiento debe de ser el apropiado para tratar la clínica. En caso de hipertensión severa puede ser necesario tratamiento con medicamentos alfa-bloqueantes, como la fentolamina

Cetirizina

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis de cetirizina están principalmente asociados con efectos sobre el SNC o con efectos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico.

Los efectos adversos notificados después de la ingesta de al menos 5 veces la dosis diaria recomendada son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, dolor de cabeza, malestar, midriasis, prurito, nerviosismo, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblor y retención urinaria.

Tratamiento

No hay un antídoto específico conocido para cetirizina.

De producirse, se recomienda un tratamiento sintomático o de soporte. El lavado gástrico se podrá realizar tras una ingesta reciente.

La cetirizina no se elimina de forma efectiva por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínico, analgésico.

Código ATC: N02BE5

Mecanismo de acción:

Paracetamol

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree que el paracetamol aumenta el umbral al dolor inhibiendo las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, el paracetamol no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria. El paracetamol también parece inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos.

Efecto analgésico: El paracetamol es más eficaz en el alivio del dolor de baja intensidad de origen no visceral. No tiene efectos antiinflamatorios.

Efecto antipirético: El efecto antipirético del paracetamol se produce por un mecanismo similar al de los salicilatos. El paracetamol reduce la temperatura corporal en pacientes con fiebre, pero rara vez baja la temperatura normal del cuerpo. El fármaco actúa sobre el hipotálamo; se produce un incremento de la disipación de calor como resultado de la vasodilatación y del aumento del flujo sanguíneo periférico. El paracetamol reduce

la fiebre mediante la inhibición de la acción de pirógenos endógenos en los centros de regulación de calor hipotalámicos.

Cetirizina

Cetirizina, el metabolito activo de la piperazina H1 receptor hidroxizina antagonista, minimiza o elimina los síntomas de la urticaria crónica idiopática, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, asma alérgica, urticaria física, y dermatitis atópica. La eficacia clínica de la cetirizina para las enfermedades respiratorias alérgicas ha sido bien establecida en numerosos ensayos.

Efectos sobre la urticaria / efectos antiinflamatorios.

Tiene propiedades antiinflamatorias que pueden desempeñar un papel en el manejo del asma. Existe evidencia de que la cetirizina mejora los síntomas de la urticaria. La marcada inhibición clínica de una respuesta de roncha y bégala ocurre en bebés, niños y adultos en 20 minutos de una dosis oral y dura 24 h. El uso concomitante de cetirizina reduce la duración y la dosis de las fórmulas antiinflamatorias tópicas utilizadas para el tratamiento de la dermatitis atópica

La cetirizina, un metabolito de la hidroxizina, es un medicamento antihistamínico. Sus principales efectos se logran a través de la inhibición selectiva de los receptores H1 periféricos. La actividad antihistamínica de la cetirizina se ha demostrado en una variedad de modelos animales y humanos. Los modelos animales in vivo y ex vivo han mostrado efectos anticolinérgicos y antiserotonérgicos insignificantes. Sin embargo, en estudios clínicos, se encontró que la boca seca era más frecuente con cetirizina que con un placebo. Los estudios de unión al receptor in vitro no han demostrado una afinidad detectable de la cetirizina por los receptores de histamina distintos de los receptores H1.

Fenilefrina

Es un estimulante de los receptores alfa-adrenérgicos, con poco efecto sobre los receptores beta-adrenérgicos del corazón. Los descongestionantes nasales adrenérgicos actúan mediante la estimulación de los receptores vasculares alfa-adrenérgicos del músculo liso. Así se consigue la constricción de las arteriolas de la mucosa nasal dilatadas y una reducción del flujo sanguíneo en inflamación, área edematosa. También mejora la función de la trompa de Eustaquio.

Cafeína

La cafeína estimula los centros medular, vagal, vasomotor y respiratorio, promoviendo la bradicardia, la vasoconstricción y el aumento de la frecuencia respiratoria. Anteriormente se creía que esta acción se debía principalmente al aumento del monofosfato 3', 5'-adenosina cíclico intracelular (AMP cíclico) después de la inhibición de la fosfodiesterasa, la enzima que degrada el AMP cíclico. Ahora se piensa que las xantinas, como la cafeína, actúan como antagonistas de los receptores de adenosina dentro de la membrana plasmática de prácticamente todas las células. Como la adenosina actúa como un autocoide, inhibiendo la liberación de neurotransmisores de los sitios presinápticos pero aumentando las acciones de la norepinefrina o la angiotensina, el antagonismo de los receptores de adenosina promueve la liberación de neurotransmisores. Esto explica los efectos estimulantes de la cafeína.

La cafeína aumenta el potencial terapéutico del paracetamol. Se ha observado una ligera influencia positiva de la cafeína sobre la absorción del paracetamol: la cafeína incrementa el AUC y la C_{max} del paracetamol en un 29% y un 15% respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Paracetamol: es absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando los niveles plasmáticos máximos entre los 40 y los 60 minutos. La administración oral

muestra una biodisponibilidad absoluta del 60-70%. El área bajo la curva de concentración frente el tiempo aumenta proporcionalmente con la dosis, lo que indica la linealidad de la farmacocinética.

Cetirizina:

La concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio es aproximadamente de 300 ng/ml y se alcanza en $1,0 \pm 0,5$ h. No se observa acumulación de cetirizina tras la administración de dosis diarias de 10 mg durante 10 días. La distribución de los parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima (C_{max}) y el área debajo de la curva (AUC) es monocompartimental en voluntarios sanos.

El grado de absorción de la cetirizina no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

Fenilefrina: se absorbe después de la administración oral, sin embargo, su biodisponibilidad es sólo del 38% debido al metabolismo de primer paso. Las concentraciones de fenilefrina aumentan linealmente con un aumento de la dosis. El índice de acumulación es de 1.6 para fenilefrina después de la toma de dosis repetida.

Cafeína: se absorbe rápidamente tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de cafeína se alcanzan en 1 hora. Con el aumento de las dosis aumentan de manera desproporcionada las AUC, indicando una cinética no lineal. La cafeína presenta una farmacocinética dosis-dependiente.

Distribución y unión a proteínas

Paracetamol: se distribuye rápidamente y de manera uniforme en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Alrededor del 25% de paracetamol en la sangre se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es del orden de magnitud de 1 l/kg en varias especies. Paracetamol se transfiere a través de la placenta con una relación de extracción de 0.12. Paracetamol pasa rápidamente a la leche de las madres lactantes.

Cetirizina: El volumen aparente de distribución es 0,50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de cetirizina es del $93 \pm 0,3$ %. La cetirizina no modifica la unión de la warfarina a proteínas.

Fenilefrina: el volumen de distribución durante el estado estacionario, sin embargo (184-543 l), excedió considerablemente el peso corporal, lo que indica almacenamiento en varios compartimentos. No existen datos sobre el grado de unión a proteínas. La penetración en el cerebro parece ser mínima y la sustancia no parece ser excretada de forma importante en leche materna.

Cafeína: las metilxantinas de la cafeína se distribuyen en todos los compartimentos corporales; atraviesan la placenta y pasan a la leche materna. El volumen aparente de distribución es de 0.4-0.6 l/kg. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas de teofilina es de aproximadamente el 60%.

Metabolismo y excreción

Paracetamol: es eliminado casi completamente del cuerpo por biotransformación. El paracetamol se metaboliza por sistemas enzimáticos microsomales en el hígado. Cerca del 80-85% del paracetamol en el cuerpo experimenta conjugación, principalmente con el ácido glucurónico y en menor medida con el ácido sulfúrico. Una pequeña cantidad de paracetamol también se conjuga con cisteína. Una pequeña cantidad de paracetamol también se desacetila. Cuando hay una deficiencia en el glutatión, se genera un metabolito hepatotóxico, N-acetil-p-benzoquinoneimina. El paracetamol se excreta en orina principalmente como glucurónido de paracetamol con pequeñas cantidades de sulfato de paracetamol, mercaptato y fármaco inalterado. Aproximadamente el 85% de la dosis de paracetamol se excreta en la orina como paracetamol libre y conjugado. Paracetamol tiene una vida media plasmática de 1,25 a 3 horas.

Cetirizina: no sufre mayoritariamente efecto primer paso. Dos terceras partes de la dosis se excreta sin modificación por la orina. La semivida terminal es aproximadamente de 10 horas.

Fenilefrina: sufre una extensa biotransformación en la pared intestinal y en el hígado, que justifica que la biodisponibilidad sea de sólo el 38% después de la administración oral. Las principales vías de metabolismo son conjugación con sulfato, que tiene lugar en gran medida en la pared intestinal y desaminación oxidativa por la monoaminoxidasa. También experimenta glucuronidación. Tanto la fenilefrina inalterada como sus metabolitos se excretan casi en su totalidad por la orina. Sólo una pequeña cantidad de fenilefrina se excreta inalterada, un 2,6% después de la administración oral. La vida media de eliminación de fenilefrina varía entre 2,1 y 3,4 h

Cafeína: las metilxantinas de la cafeína son eliminadas principalmente por metabolismo hepático. Sólo el 5% de la cafeína administrada se excreta inalterada por la orina. La cafeína se metaboliza en el hombre por desmetilación de 1- y 7-metilxantina, 1,7-dimetilxantina y ácido 1,3-dimetilurico y por oxidación en la posición 8. La vía principal en el hombre procede a través de la formación de paraxantina (1,7-dimetilxantina), que da lugar al principal metabolito urinario, 1-metilxantina, ácido 1-methyluric y un derivado de uracilo acetilado. Al menos cuatro isoformas de CYP humanos están involucrados en el metabolismo de la cafeína. El porcentaje de cafeína que se excreta sin cambios en la orina es bajo, 1,2-3,0%. La semivida de eliminación está en el intervalo de 1 a 4 h en varias especies.

Cinética en pacientes con la función renal/hepática alterada

Paracetamol: se observó un deterioro en la eliminación del paracetamol en pacientes con hepatitis, mientras que las concentraciones plasmáticas máximas no se vieron afectadas. Los metabolitos de conjugación del paracetamol con sulfato y con glucurónido se acumulan sustancialmente en los pacientes con insuficiencia renal.

Cetirizina: Los pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis hepatocelular, colestática y biliar) a los que se dio 10 ó 20 mg de cetirizina en una única dosis, tuvieron un incremento del 50 % en la semivida con una disminución de un 40 % en el aclaramiento comparado como los voluntarios sanos. Solo es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática dañada si presentan daño renal concomitante.

Fenilefrina: no hay datos disponibles de la cinética en insuficiencia renal. Sin embargo, dado que sólo el 16% de la dosis de fenilefrina se excreta sin cambios en orina dentro de las 24 horas, es probable que una disminución de la función renal disminuya significativamente su aclaramiento, prolongando así la vida media y dando lugar a efectos adversos relacionados. Debido a que la mayor parte de la fenilefrina es metabolizada en la pared intestinal y una fracción menor en el hígado, es poco probable que se observen cambios importantes en la insuficiencia hepática.

Cafeína: a disposición de la cafeína no se altera significativamente por cirrosis hepática.

Cinética en pacientes de edad avanzada

Paracetamol: la concentración plasmática de paracetamol no se vio afectada por la edad. Los metabolitos de paracetamol por conjugación con sulfato y glucurónido se acumulan en niveles muy bajos en los controles realizados en personas de edad avanzada. El promedio de la vida media de eliminación es de 2.7 horas y no estaba relacionado con la edad o el sexo. El volumen de distribución disminuyó con la edad en ambos sexos. El aclaramiento de paracetamol tendió a declinar con la edad en

ambos sexos, pero las diferencias presentaron poca significación.

Cetirizina: Tras una única administración de una dosis oral de 10 mg a 16 pacientes de edad avanzada, la semivida aumentó un 50 % y el aclaramiento disminuyó en un 40 % en comparación con los pacientes normales. La disminución en el aclaramiento de la cetirizina en estos voluntarios parece relacionarse con la disminución de su función renal.

Fenilefrina: se encuentran disponibles datos mínimos sobre la cinética de la fenilefrina en ancianos. En un estudio, la vida media observada de 8,1 horas fue aproximadamente un 45% mayor en los ancianos y el volumen aparente de distribución fue aproximadamente un 25% superior. A pesar de que los niños usan descongestionantes orales, no hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica. Sin embargo, la eliminación renal puede verse comprometida en niños muy pequeños.

Cafeína: Comparando la farmacocinética de la cafeína de los hombres sanos jóvenes con los ancianos, el tiempo en alcanzar la concentración máxima, la concentración máxima y el porcentaje de la dosis per oral disponible sistémicamente, fueron prácticamente idénticas en ambos grupos de edad. Las vidas medias de eliminación oscilaron entre 2,27 y 9,87 horas. El volumen medio de distribución fue significativamente menor en los sujetos de edad avanzada.

La combinación de paracetamol, cetirizina, cafeína y fenilefrina es aprobado tanto por las características farmacocinéticas comparables de las sustancias como por el aumento de la eficacia farmacodinámica de la combinación, se complementan entre sí. La interacción potencial de la combinación parece ser bajo. No hay evidencia disponible que afirme un mayor riesgo toxicológico de la combinación, además de los efectos de los principios activos de manera individual, excepto un aumento de la respuesta farmacodinámica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

EXCIPIENTE(s):

Crospovidona, celulosa microcristalina, starch 1500, almidón glicolato de sodio, povidona K30, hipromelosa K4M, opadry yellow, estearato de magnesio, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase externo: caja de cartón

Envase interno: blíster sello individual de aluminio-PVC

PRESENTACIONES COMERCIALES

Caja x blister x 10 tabletas + inserto

Caja x 2 blister x 10 tabletas + inserto

Caja x 3 blister x 10 tabletas + inserto

Muestra médica:

Caja x blister x 2 + inserto

Presentaciones comerciales:

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO NEO FARMACO DEL ECUADOR NEOFARMACO CIA. LTDA.,
AMBATO ECUADOR
AV. ATAHUALPA Y NOBOA CAMAÑO
[18135] AMBATO ECUADOR

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No. 2754-MEN-0720

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

Inscripción: 29/07/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ABRIL 2020

11. BIBLIOGRAFÍA

- de Medicamentos y Productos Sanitarios, A. E. (s/f). *:: CIMA :: FICHA TECNICA GRIPPOSTAD CON PARACETAMOL/CAFEINA CAPSULAS DURAS*. Aemps.es. Recuperado el 4 de septiembre de 2025, de https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/80835/FT_80835.html
- (S/f-e). Com.ec. Recuperado el 4 de septiembre de 2025, de <https://siegfried.com.ec/wp-content/uploads/2024/07/Umbral GripGel Inserto-WEB.pdf>

HISTORIAL DE CAMBIOS		
FECHA	No. REVISIÓN	MOTIVO
ABRIL/ 2020	001	EDICION PRELIMINAR
4/SEPT/2025	002	MODIFICACION DE DOSIS Y MODO DE USO, A TOMAR 2 TABLETAS DIARIAS. EN INTERACCIONES SE AÑADE: NO ADMINISTRAR CONCOMITANTMENTE CON ALCALOIDES DEL OPIO Y DERIVADOS (DESTROMETORFANO BROMHIDRATO), EXPECTORANTES (GUAIFENESINA). POR RAM: EC-NF-2025-002



Firmado electrónicamente por:
**CARLITOS OSWALDO
PAZMINO CHILUIZA**

Validar únicamente con FirmaEC

BqF. Carlitos Oswaldo Pazmiño Msc.
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO NEO FARMACO DEL ECUADOR NEOFARMACO CÍA LTDA.
Ambato – Ecuador