

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

**COMPOSICION:**

Cada 30 mL de jarabe contienen:

Paracetamol (micronizado)	650,0 mg
Dextrometorfano Bromhidrato	30,0 mg
Doxilamina Succinato	12,5 mg

Excipientes: Macrogol, propilenglicol, mentol, sorbitol, sucralosa, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, colorante FD y C Amarillo N°5 (**tatrazina**), colorante FD y C Azul N°1, aceite de ~~castor~~ **ricino** esterificado, hidrogenado polioxil 40, esencia líquida menta, eucaliptol, agua purificada.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
26 NOV 2013
N° Ref.: RF469646/13
N° Registro: F-20557/13
Firma Profesional: <i>[Firma]</i>

**FARMACOLOGIA:**

El mecanismo de la acción analgésica de paracetamol no ha sido determinado completamente. Puede actuar predominantemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central, y en menor cuantía, a través de una acción periférica, bloqueando la generación del impulso doloroso. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, o a la inhibición de la síntesis o acción de otras sustancias que sensibilizan a los receptores del dolor por estimulación mecánica o química.

El efecto antipirético se produce probablemente por acción sobre el centro regulador del calor en el hipotálamo, provocando vasodilatación, la que hace aumentar el flujo sanguíneo a través de la piel, el sudor, y la pérdida de calor. La acción central probablemente involucra inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

El dextrometorfano bromhidrato es un antitusivo opiáceo de acción central que promueve la supresión del reflejo de la tos, mediante una acción directa sobre el centro de la tos en la medula cerebral. Este fármaco aumenta el umbral del reflejo correspondiente por un mecanismo asociado a una interacción con receptores opiáceos  $\mu$  y  $\kappa$ . Su potencia antitusígena es similar a la de la codeína.

La doxilamina es un derivado de la etanolamina, esto es, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible e inespecífica a los receptores H1, además es un antagonista inespecífico capaz de bloquear otros receptores como son los receptores muscarínicos centrales o periféricos con sustancial actividad anticolinérgica, pero menos potente que otras etanolaminas. Su acción antialérgica se debe al bloqueo de los receptores H1, disminuyendo los efectos sistémicos de la histamina, es decir, disminución de la permeabilidad vascular, enrojecimiento y edema asociado.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

**Asociación Paracetamol/Dextrometorfano Bromhidrato/Doxilamina Succinato**

Debido a que ningún agente terapéutico puede contrarrestar todos los síntomas asociados con el resfrío común, y producir un alivio de las molestias correspondientes, se ocupan habitualmente asociaciones de varios fármacos.

La asociación Paracetamol/Dextrometorfano Bromhidrato/Doxilamina succinato alivia los síntomas de la alergia como secreción nasal, estornudos y prurito de los ojos y de la nariz. Además alivia el malestar general, el dolor de cabeza, la fiebre, el dolor de garganta y adicionalmente contribuye a inhibir la tos producida por una leve irritación bronquial.

**FARMACOCINETICA:**

El paracetamol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Aproximadamente el 85% de una dosis de 1 g se recupera en la orina en 24 horas. Alrededor del 3% se excreta sin modificación, siendo conjugado principalmente a glucuronido o sulfato.

Las concentraciones plasmáticas peak del fármaco libre y conjugado se alcanzan entre media y 1 hora después de la administración. La vida media plasmática del fármaco sin cambio es aproximadamente 2 horas.

Pequeñas cantidades de paracetamol son convertidas normalmente por las enzimas hepáticas microsomales a un metabolito intermedio, altamente reactivo. En las dosis terapéuticas, las pequeñas cantidades formadas de este metabolito se inactivan rápidamente por la glutatión hepática, y se eliminan por excreción renal.

El dextrometorfano es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 2,5 horas después de la administración oral. La vida media del dextrometorfano es de 2,5 horas y es eliminado principalmente por la orina.

La doxilamina succinato se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de una dosis única de 25 mg de doxilamina succinato en adultos sanos, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas promedio de aproximadamente 100 ng/mL 2-3 horas después de la administración. Este nivel declina a 28 ng/mL a las 24 horas y a 10 ng/mL a las 36 horas. El efecto terapéutico usualmente se prolonga durante 4 a 6 horas.

La doxilamina es biotransformada en el hígado por N-desalquilación a sus metabolitos principales N-desmetil y N,N-didesmetildoxilamina, los cuales son excretados por los riñones. Otras vías metabólicas secundarias son la N-oxidación, N-hidroxilación y N-acetilación. El volumen de distribución aparente es de 2.5 L/Kg.

La doxilamina succinato tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 10 horas en adultos sanos. El clearance plasmático oral es de 217 mL/min. La droga

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

es excretada en la orina como doxilamina inalterada (60%), nordoxilamina y dinordoxilamina.

**INDICACIONES:**

Su uso está indicado para el alivio temporal de los signos y síntomas asociados con el resfrío común o la gripe, que cursan con malestar general, dolor de cabeza, fiebre, tos producida por una leve irritación bronquial, dolor de garganta y componentes alérgicos tales como secreción nasal y estornudos.

**POSOLOGIA:**

Vía de administración: Oral.

Dosis habitual recomendada:

***Para Adultos y niños mayores de 12 años de edad:*** Administrar 30 mL de jarabe cada 6 horas. No sobrepasar de 4 dosis (120 mL de jarabe) al día.

No administrar más de 4 g diarios de paracetamol.

***Para Niños de 4 a 12 años de edad:*** No se recomienda su uso a menos que lo indique el medico.

***Para Niños menores de 4 años de edad:*** No se recomienda su uso.

**CONTRAINDICACIONES:**

Su uso se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Antecedentes de hipersensibilidad al paracetamol, al Dextrometorfano, a la Doxilamina, a otros antihistamínicos o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o dentro de los catorce días de haber suspendido su administración.
- Antecedentes de asma, bronquitis crónica, tos productiva, enfisema y depresión respiratoria.
- Pacientes que presenten una función hepática o renal alterada.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

- **Embarazo y Lactancia:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo cual no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo y lactancia, salvo con prescripción médica.
- **Pediatría:** El uso de este medicamento en niños menores de 12 años debe ser indicado por el médico. No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 4 años.
- **Pacientes de edad avanzada:** No se dispone de información sobre la relación existente entre la edad y los efectos de esta asociación en la población geriátrica, por lo tanto, se recomienda usar con precaución y bajo indicación medica.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieren un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, ya que este medicamento puede provocar mareos o somnolencia.
- Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de otros depresores del SNC durante la terapia, ya que el uso conjunto puede exacerbar los mareos o somnolencia.
- No tome este medicamento por más de 7 días seguidos. Consulte con el médico si sus síntomas no mejoran, empeoran, si se presentan nuevos síntomas o si hay fiebre, enrojecimiento o hinchazón del área afectada, pues esto estaría indicando que el paciente está experimentando una condición seria.
- Una tos persistente puede ser el signo de una condición más seria. Si la tos persiste por más de una semana y no disminuye o es acompañada por fiebre, rash cutáneo, náusea, vómitos o dolor de cabeza persistente, consulte a un médico.
- No use este producto cuando la tos es persistente o crónica, tal como ocurre con los fumadores, en casos de asma, de enfisema o si la tos es acompañada por excesiva flema, a menos que esté directamente indicado por un médico.
- ~~- Una tos persistente puede ser el signo de una condición más seria. Si la tos persiste por más de una semana y no disminuye o es acompañada por fiebre, rash cutáneo, náusea, vómitos o dolor de cabeza persistente, consulte a un médico.~~
- No administrar por más de 5 días en caso de dolor, por más de 3 días en caso de fiebre, o por más de 2 días en caso de dolor de garganta, sin consultar al medico.
- El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar daño severo hepático.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

- Sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico podrían no ser sensibles al paracetamol, sin embargo, se han descrito algunas reacciones broncoespásticas leves con Paracetamol en algunos individuos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico (menos del 5% de aquellos examinados).
- Este medicamento se debe utilizar con precaución en las siguientes condiciones clínicas:
  - **Glaucoma o predisposición al glaucoma:** El efecto midriático anticolinérgico de la doxilamina puede provocar un aumento de la presión intraocular. Puede ser necesario un ajuste de la terapia para el glaucoma.
  - **Obstrucción del cuello de la vejiga o predisposición a la retención urinaria:** Los efectos anticolinérgicos de la doxilamina pueden precipitar o agravar la retención urinaria.
  - **Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema, bronquitis crónica):** Los antihistamínicos pueden reducir el volumen de las secreciones bronquiales y hacer que éstas se vuelvan más espesas, provocando una obstrucción del pasaje respiratorio.
  - **Epilepsia:** Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes epilépticos, debido a que puede amentar el riesgo de convulsiones.
  - **Enfermedades hepáticas:** El uso de paracetamol aumenta el riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con disfunción hepática, especialmente en casos de alcoholismo activo, enfermedad hepática o hepatitis viral.
  - **Enfermedades renales:** El uso prolongado de altas dosis de paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos adversos renales. En pacientes con disfunción renal severa, se recomienda usar este medicamento en forma ocasional.

#### **INTERACCIONES:**

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- **Inhibidores de la MAO, incluyendo furazolidona, fenelzina, procarbazona, selegilina, isocarboxazida o tranilcipromina:** El uso simultáneo de inhibidores de la MAO con la doxilamina puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgico y depresor del SNC del antihistamínico. No se recomienda el uso concomitante. El uso concurrente con dextrometorfano e inhibidores de la MAO dentro del intervalo de 2 a 3 semanas antes o después de la administración de este medicamento puede provocar crisis adrenérgica, colapso, coma, vértigo, excitación, hipertensión, hiperpirexia, hemorragia intracerebral, letargia, náuseas, comportamiento psicótico, espasmos y temblores.
- **Alcohol - especialmente alcoholismo crónico, inductores de enzimas hepáticas y otros medicamentos hepatotóxicos:** Puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

con dosis tóxicas únicas o con el uso prolongado de dosis elevadas de paracetamol en individuos alcohólicos crónicos o en los pacientes que tomen regularmente otros medicamentos hepatotóxicos o inductores de enzimas hepáticas. Se ha descrito que el uso crónico de barbitúricos (excepto el butalbital) o de primidona disminuye los efectos terapéuticos del paracetamol, debido probablemente al aumento del metabolismo que resulta de la inducción de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas. Se debe tener en cuenta que otros inductores de las enzimas hepáticas pueden producir efectos similares. El efecto sedante de los antitusivos centrales, como el dextrometorfano, es potenciado por el alcohol, alterando el estado de alerta, lo que puede tornar peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de maquinarias. Por lo tanto, se debe evitar el consumo simultáneo de bebidas alcohólicas o de medicamentos que contengan alcohol.

- **Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica (atropina, maprotilina, antidepressivos tricíclicos):** El uso concurrente puede potenciar los efectos anticolinérgicos, ya sea de la doxilamina o de estos medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que reporten prontamente la ocurrencia de problemas gastrointestinales, ya que puede ocurrir un íleo paralítico con la terapia simultánea.
- **Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona:** La administración simultánea crónica de dosis elevadas de paracetamol puede aumentar el efecto anticoagulante, posiblemente debido a la disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación del anticoagulante cuando se inicia o interrumpe una terapia prolongada con dosis elevadas de paracetamol, basado en un mayor control del tiempo de protrombina, no obstante, esto no afecta el uso ocasional o el uso crónico de dosis inferiores a 2 g al día de paracetamol.
- **Ácido acetilsalicílico u otros salicilatos:** No se recomienda el uso prolongado y simultáneo de paracetamol con salicilatos debido a que resultados recientes sugieren que la administración crónica de dosis elevadas de ambos analgésicos (1,35 g al día o la ingestión acumulada de 1 Kg anualmente durante 3 años o más) aumenta significativamente el riesgo de aparición de nefropatía, necrosis papilar renal, enfermedad renal terminal y cáncer de riñón o de vejiga producidos por analgésicos. También se recomienda que la dosis combinada de paracetamol y salicilato, cuando se use durante períodos cortos de tiempo, no exceda de la recomendada para el paracetamol o para el salicilato cuando se administran por separado.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** El uso simultáneo y prolongado de paracetamol con un AINE puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos renales. Se recomienda someter a los pacientes a un estricto control médico mientras reciban esta asociación.
- **Diflunisal:** El uso simultáneo de diflunisal puede aumentar la concentración plasmática de paracetamol en un 50%, lo que conduce a un aumento del riesgo de hepatotoxicidad inducida por el paracetamol.
- **Alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (analgésicos morfínicos, ciertos antidepressivos, antihistamínicos H1 con acción sedante, barbitúricos,**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

**benzodiazepinas, hipnóticos, neurolépticos, ansiolíticos no benzodiazepínicos):**

El uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores sobre el sistema nervioso central, tanto de estos medicamentos como los del dextrometorfano. El uso simultáneo de estos medicamentos con doxilamina produce un efecto depresor aditivo sobre el SNC.

- **Amiodarona, fluoxetina y quinidina:** La inhibición del sistema enzimático citocromo P4502D6 inducido por la amiodarona, fluoxetina y quinidina puede provocar una disminución del metabolismo hepático del dextrometorfano, dando como resultado un incremento de sus concentraciones. Las concentraciones plasmáticas altas de dextrometorfano han sido asociadas con un aumento de la incidencia de efectos adversos.
- **Tabaquismo:** La inhibición del reflejo de la tos provocada por el dextrometorfano puede llevar a una retención de las secreciones.

**REACCIONES ADVERSAS:**

A las dosis terapéuticas, esta asociación es generalmente bien tolerada y no provoca efectos colaterales o secundarios.

**Las reacciones adversas que requieren atención médica son los siguientes:**

- **Incidencia rara:** Agranulocitosis (fiebre con o sin escalofríos; úlceras o manchas blancas en los labios o en la boca; dolor de garganta); anemia (cansancio o debilidad inusuales); dermatitis alérgica (rash cutáneo; urticaria o prurito); hepatitis (coloración amarilla de los ojos o piel); cólico renal (dolor severo y/o agudo en el costado y/o en la parte inferior de la espalda) – con el uso prolongado de dosis altas de paracetamol en pacientes con disfunción renal severa; insuficiencia renal (disminución repentina de la cantidad de orina); piuria estéril (orina oscura); trombocitopenia (usualmente asintomática; raramente, sangramiento o hematomas inusuales; heces negras alquitranadas; sangre en la orina o deposiciones; manchas o puntos rojos en la piel).

**Nota:** La disfunción renal inducida por el paracetamol puede ser suficientemente severa para derivar en una uremia, especialmente con el uso prolongado de dosis altas en pacientes con disfunción renal pre-existente. Además, aunque no se ha establecido una relación causal, un estudio retrospectivo ha sugerido que el uso diario a largo plazo de paracetamol puede estar asociado con un aumento del riesgo de insuficiencia renal crónica (nefropatía analgésica) en individuos sin disfunción renal pre-existente.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

**También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:**

**Incidencia menos frecuente:** Somnolencia; mareos o desvanecimiento; dolor de cabeza; diarrea; nerviosismo; náuseas o vómitos; confusión; estreñimiento; dolor de estómago.

**Nota:** Se ha reportado la aparición de psicosis tóxica (hiperactividad, alucinaciones visuales y auditivas) después de la ingestión de 300 mg o más de dextrometorfano. Se ha descrito que puede ocurrir una depresión respiratoria con la administración de dosis muy elevadas. El abuso y dependencia del dextrometorfano puede ocurrir raramente, especialmente después del uso prolongado de dosis altas.

**SOBREDOSIS:**

En adultos y adolescentes, en raras ocasiones, se ha reportado toxicidad hepática, después de una sobredosis aguda menor a los 10 g. Los casos fatales son poco frecuente (menores a un 3%, en casos no tratados), y raramente se han reportado con sobredosis menores a los 15 gramos.

En niños una sobredosis aguda menor a 150 mg/kg, no se ha asociado con toxicidad hepática, los síntomas primarios que siguen a una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar en general.

Las evidencias clínicas y de laboratorio de la presencia de toxicidad hepática pueden no ser evidentes hasta 48 a 72 horas posteriores a la ingestión del producto.

En adultos y adolescentes, dependiendo de la cantidad de paracetamol que se haya ingerido, administrar Acetilcisteína, inmediatamente ó 24 horas o menos desde que se reportó la ingestión. No espere los resultados de los niveles plasmáticos de Paracetamol, para iniciar el tratamiento con Acetilcisteína.

La sobredosis aguda de Dextrometorfano usualmente no produce signos y síntomas serios, a menos que se ingiera una cantidad muy masiva, en estos casos se pueden producir náuseas y vómitos, disturbios visuales, disturbios a nivel central y retención urinaria.

Los signos y síntomas de una intoxicación aguda por doxilamina son agitación, sequedad de la boca, pupilas dilatadas, somnolencia, vértigo, confusión mental y taquicardia. La terapia de la sobredosis consiste en la realización de un lavado gástrico, administración de eméticos o carbón activado y la instauración de un tratamiento sintomático.



**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL  
PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA  
SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

**PRESENTACION:**

Envases con xxx mL de jarabe. Incluye dosificador graduado.

**ALMACENAMIENTO:**

Almacenar en envase original, en un lugar fresco, a no más de 25°C y protegido de la luz. Mantener fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**PARACETAMOL / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO/ DOXILAMINA**  
**SUCCINATO 650/30/12,5 JARABE**

---

**BIBLIOGRAFIA**

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Antihistamines (Systemic), p. 333-350, Revised on 05/Jun/2003.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 26<sup>th</sup> Edition, Vol I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2006, p.1036 -1066; Cough/Cold Combinations (Systemic); Revised: 27/Oct/2004.
- "USP DI, Advice for the Patient", 26<sup>th</sup> Edition, Vol II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2006, p.542 - 552; Cough/Cold Combinations (Systemic); Revised: 27/Oct/2004.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 26<sup>th</sup> Edition, Vol I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2006, p.1151 - 1153; Dextromethorphan (Systemic); Revised: 11/Jun/1999.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 26<sup>th</sup> Edition, Vol I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2006, p.15 - 21; Acetaminophen (Systemic); Revised: 07/Nov/2002.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**