



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) - LORATADINA - PSEUDOEFEDRINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros analgésicos y antipiréticos

**Código ATC:** N02BE.51

### 3.1. Farmacodinamia

#### **Paracetamol**

El paracetamol es un agente *p*-aminofenol derivado con actividad analgésica y antipirética. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de su acción analgésica, se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inactivación de ciclooxigenasas y, en menor grado, estimulando la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas procedentes de la periferia a la médula espinal. Se ha sugerido también la inhibición de la síntesis o de la acción de sustancias que sensibilizan a los nociceptores a los estímulos mecánicos o químicos. La acción antipirética se cree que podría ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el centro termorregulador hipotalámico.

#### **Loratadina**

La loratadina es un antihistamínico de 2<sup>da</sup> generación piperidina-derivado de acción prolongada, con actividad antagonista selectiva de los receptores H<sub>1</sub> periféricos de histamina. En ensayos *in vitro* exhibe escasa o nula afinidad por receptores colinérgicos o H<sub>2</sub> de histamina y prácticamente ninguna por los receptores alfa-adrenérgicos.

#### **Pseudoefedrina:**

La pseudoefedrina es una amina simpatomimética con actividad agonista de los receptores alfa-adrenérgicos y, en menor grado, beta-adrenérgicos. Actúa sobre los receptores alfa-adrenérgicos de la mucosa nasal produciendo una vasoconstricción que reduce la transvasación de plasma, el edema local y la congestión local que dificulta el flujo de aire a través de la vía. Se cree que a dicha acción descongestionante podría sumarse un efecto broncodilatador débil resultante de su agonismo sobre los receptores beta-adrenérgicos.





### 3.2. Farmacocinética

#### Paracetamol

Luego de su administración oral el paracetamol se absorbe rápido y casi completamente en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones séricas pico en 10-60 minutos y un efecto analgésico apreciable a la 30-60 minutos que se hace máximo a los 60-90 minutos y persiste por 4-6 horas. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente en el organismo (excepto al tejido adiposo) y se une a proteínas plasmáticas en un 10-25%. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

Se metaboliza en un 80-85% en el hígado mediante glucuronidación y (en menor grado) sulfatación, dando lugar a conjugados inactivos que se eliminan por la orina, junto a menos de un 9% de paracetamol inalterado. Una pequeña fracción (<4%) es oxidada vía citocromo P-450 y convertida en un producto intermedio (N-acetil-*p*-benzoquinoneimina) potencialmente hepatotóxico, el cual es rápidamente metabolizado mediante reacción con glutatión y transformado en derivados inactivos que se excretan también por vía renal. Sin embargo, en casos de sobredosificación o uso por tiempo prolongado, el paracetamol podría agotar el glutatión disponible y, por ello, reducirse la capacidad de inactivación del metabolito hepatotóxico.

Su vida media de eliminación es de 1-3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática y en ancianos.

#### Loratadina

Luego de su absorción en el tracto gastrointestinal la loratadina sufre un rápido e intenso metabolismo de primer paso que da lugar a un producto activo, la desloratadina, que contribuye en gran medida a la magnitud y duración del efecto farmacológico. Tras la administración del fármaco se generan concentraciones séricas pico de loratadina y su metabolito en 1.3 y 2.5 horas, respectivamente, y se observa un inicio de la acción antihistamínica en 1-3 horas, que se hace máxima a la 8-12 horas y persiste por aproximadamente 24 horas. La ingestión concomitante de alimentos puede retrasar ligeramente la absorción de loratadina pero sin influir en su efecto clínico.

Ambas moléculas, loratadina y desloratadina se unen a proteínas plasmáticas en un 97-99% y 73-77%, respectivamente, y se distribuyen a los tejidos, pero sin lograr concentraciones apreciables en sistema nervioso central (SNC). Se excretan en la leche materna, pero se desconoce si atraviesan la placenta.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se metabolizan en un 80% en el hígado (vía CYP3A4 y CYP2D6) a productos inactivos que son eliminados por la orina y las heces en proporciones similares. La vida media de eliminación de la loratadina es de 8-15 horas y la de desloratadina 17-28 horas, prolongándose significativamente ambas en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Pseudoefedrina:**

La pseudoefedrina se absorbe rápido y casi completamente en el tracto gastrointestinal, generando niveles séricos pico en 1.4-2.4 horas y un inicio de la acción descongestionante nasal a los 30 minutos que persiste por 4-6 horas con las formas farmacéuticas de liberación convencional y por 12 horas con las formas de liberación prolongada. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Se desconoce la magnitud de su unión a proteínas plasmáticas. Exhibe un volumen de distribución de 2.6-3.5 L/kg. Se excreta en la leche materna y se presume que atraviesa la placenta.

Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación en un porcentaje inferior al 1%, dando lugar a un producto inactivo que se excreta, junto a un 55-96% de pseudoefedrina inalterada, por la orina. Su vida media de eliminación es de 3-6 horas cuando el pH urinario es 5, ó de 9-16 horas si el pH es 8 y se incrementa en pacientes con insuficiencia renal.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

#### **Paracetamol**

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del paracetamol con dosis no hepatotóxicas mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad. Los efectos sobre la fertilidad no fueron evaluados.

#### **Loratadina**

Las pruebas de mutagenicidad realizadas con loratadina (ensayo de mutación puntual en células ováricas de hamster chino/HGPRT, ensayo de síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de rata, ensayo de micronúcleos de ratón, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y test de Ames), resultaron negativas.

Los estudios de carcinogenicidad en ratas sometidas por 2 años y en ratones por 18 meses a dosis orales de loratadina que generaban niveles de exposición sistémica equivalentes a 28 y 3.6 veces, respectivamente, los generados por la dosis máxima diaria recomendada en humanos (DMDRH), mostraron una incidencia elevada de





tumores hepatocelulares en ambas especies. Las implicaciones clínicas de tales hallazgos en relación al uso prolongado de la loratadina son desconocidas

En los estudios de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad en ratas ni en conejos expuestos durante la gestación a dosis equivalentes a 75 y 150 veces, respectivamente, la DMDRH. Tampoco se observaron trastornos o alteraciones de la fertilidad en ratas con dosis 20 veces la DMDRH.

### **Pseudoefedrina**

No existe información disponible sobre la carcinogenicidad, mutagenicidad y efectos sobre la fertilidad de la pseudoefedrina. Los estudios de reproducción en ratas y conejos no evidenciaron teratogenicidad.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento sintomático del resfriado común.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis recomendada**

**Comprimidos de liberación prolongada con Paracetamol 500 mg, Loratadina 2.5 mg y Pseudoefedrina 60 mg:**

Adultos y niños mayores de 12 años: 2 comprimidos cada 12 horas.

### **5.2. Dosis máxima diaria**

Expresada en términos de paracetamol: 4 g/día.

### **5.3. Dosis en pacientes especiales**

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia severa (tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min) administrar la dosis usual recomendada (2 comprimidos) cada 24 horas, en lugar de cada 12 horas.

**Insuficiencia hepática:** Uso no recomendado.

**Ancianos:** No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min). Usar con precaución.

### **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Comprimidos de liberación prolongada: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. El comprimido debe tragarse entero, sin masticar, triturar o fraccionar.





## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### Con Paracetamol

#### Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

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

#### Trastornos hepato-biliares

Raras: Elevación de transaminasas.

Muy raras: Falla hepática aguda, ictericia.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hipoglucemia.

#### Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), nefropatía (con dosis elevadas y/o tratamientos prolongados).

#### Trastornos cardiovasculares

Raras: Hipotensión.

#### Trastornos respiratorios

Raras: Broncoespasmo (en sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Erupción, urticaria, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.





## **Con Loratadina:**

### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia.

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Dolor abdominal, sequedad de la boca, estomatitis, diarrea.

Poco frecuentes: Dispepsia, gastritis, náusea, vómito, anorexia, aumento del apetito, constipación.

Frecuencia no conocida: Sed.

### **Trastornos hepato-biliares**

Frecuencia no conocida: Alteraciones de la función hepática.

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Retención urinaria.

### **Trastornos cardiovasculares**

Poco frecuentes: Palpitaciones, hipertensión, hipotensión, taquicardia.

Frecuencia no conocida: Edema periférico.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, nerviosismo, somnolencia, fatiga, insomnio, hiperquinesia.

Poco frecuentes: Agitación, confusión, dificultad de concentración, mareo, ansiedad, irritabilidad.

Frecuencia no conocida: Temblor, convulsiones.

### **Trastornos respiratorios**

Frecuentes: Sibilancias, infección del tracto respiratorio superior, epistaxis, faringitis.

Poco frecuentes: Tos, bronquitis, disnea, laringitis, resequedad nasal.

### **Trastornos músculo-esqueléticos**

Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres en piernas.

### **Trastornos del oído y laberinto**

Frecuentes: Dolor de oído.

Poco frecuentes: Tinnitus.

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Conjuntivitis.

Poco frecuentes: Visión borrosa.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**





Frecuencia no conocida: Crecimiento de las mamas, mastalgia, dismenorrea, disminución de la libido.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción.

Poco frecuentes: Prurito, púrpura, dermatitis, resequedad de la piel y el cabello.

Frecuencia no conocida: Alopecia, sudoración.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Angioedema, reacciones de fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Anafilaxia, eritema multiforme.

### **Trastornos generales**

Frecuentes: Malestar general, disfonía, síndrome gripe-similar, astenia.

### **Con pseudoefedrina**

#### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Boca seca, náuseas, vómitos, alteración del gusto.

Raras: Dispepsia.

#### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Disuria, retención urinaria.

#### **Trastornos cardiovasculares**

Raras: Taquicardia, palpitaciones, arritmias, presión arterial elevada.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Nerviosismo, insomnio, mareos, vértigo.

Poco frecuentes: Agitación, inquietud, cefalea.

Raras: Alucinaciones (especialmente en niños), somnolencia, convulsiones.

#### **Trastornos respiratorios**

Raras: Disnea, dificultad para respirar.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Sudoración, palidez, erupción, prurito, dermatitis.

Raras: Erupción, dermatitis alérgica.

#### **Trastornos generales**

Poco frecuentes: Debilidad, temblor.

Raras: Astenia.





## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

#### Con paracetamol

El consumo crónico o excesivo de bebidas alcohólicas incrementa el riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol.

Se ha descrito que anticonvulsivantes como la Fenitoína, el Fenobarbital y la Carbamazepina, debido a su efecto inductor de las enzimas microsomales hepáticas, podrían incrementar la conversión del paracetamol en su metabolito hepatotóxico.

El uso combinado de Isoniazida y Paracetamol en dosis elevadas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo.

Existe evidencia clínica no concluyente que sugiere una potenciación de la actividad anticoagulante de la Warfarina por el uso concomitante de Paracetamol en dosis elevadas. Se cree que podría ser debido a un efecto inhibitor del metabolismo de la Warfarina provocado por el Paracetamol.

La Metoclopramida y la Domperidona aumentan la absorción gastrointestinal del paracetamol. La Colestiramina la disminuye.

#### Con loratadina

Se han reportado incrementos de los niveles plasmáticos de Loratadina y su metabolito activo tras su co-administración con fármacos que inhiben a las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 del sistema microsomal hepático (como: Eritromicina, Cimetidina o Ketoconazol), pero sin evidencia alguna de efectos adversos o manifestaciones de importancia clínica.

Se estima que su co-administración con depresores del SNC o con bebidas alcohólicas podría resultar en un efecto depresor aditivo.

#### Con pseudoefedrina

Los medicamentos con actividad inhibitora de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO) pueden prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de la Pseudoefedrina durante un tratamiento conjunto y hasta 2 semanas después de haber finalizado el mismo.







El uso simultáneo de Pseudoefedrina y estimulantes centrales u otros agentes simpatomiméticos aumenta por efecto aditivo el riesgo de estimulación cardíaca y del SNC, con posibilidad de nerviosismo, irritabilidad, insomnio, arritmias cardíacas, crisis hipertensiva y convulsiones.

Su co-administración con digitálicos puede dar lugar a arritmias cardíacas.

Se ha descrito que los simpatomiméticos podrían reducir los efectos antihipertensivos de los beta-bloqueantes, la Metildopa y la Reserpina.

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El Paracetamol puede provocar falsos positivos en las determinaciones urinarias de ácido 5-hidroxi-indolacético que emplean Nitrosoaftol como reactivo.

Los antihistamínicos, en general, pueden alterar el resultado de las pruebas de reactividad dérmica a alérgenos. Para evitarlo se recomienda interrumpir la terapia 48 horas antes de la prueba.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Durante tratamientos con Paracetamol se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática asociados al uso de dosis elevadas y/o por tiempo prolongado. Aunque la incidencia es mayor cuando se administran dosis superiores a 4 g/día, se han documentado casos con dosis menores. La pre-existencia de enfermedad hepática y el uso crónico de alcohol incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Debido al componente Pseudoefedrina, el uso del producto en pacientes con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hipertiroidismo, diabetes mellitus, hipertrofia prostática y/o presión intraocular elevada debe ser objeto de una cuidadosa valoración previa del balance riesgo/beneficio y, de resultar aprobado, realizarse bajo la supervisión del médico.

La seguridad de la pseudoefedrina en dosis mayores de 60 mg/día en niños menores de 12 años no ha sido establecida.

El uso del producto puede provocar mareo y somnolencia, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.





Dado que los 3 componentes de la combinación se excretan por la orina, se recomienda usar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con disfunción renal (tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min).

Como los pacientes de edad avanzada son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales y depurativas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos extremar las precauciones al usar la combinación Paracetamol - Loratadina - Pseudoefedrina.

## 8.2. Embarazo

Aunque no existe evidencia experimental de daño embrio-fetal asociado de manera individual al Paracetamol, la Loratadina o la Pseudoefedrina, no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la combinación en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el uso del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Dado que la Loratadina y la Pseudoefedrina se distribuyen en la leche materna y no se conocen sus efectos en el lactante, se debe evitar la administración del producto durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros simpatomiméticos.  
Niños menores de 12 años.  
Enfermedad hepática.  
Hipertensión arterial coronaria severa.  
Enfermedad coronaria grave.  
Glaucoma de ángulo cerrado.  
Retención urinaria.  
Pacientes en tratamiento con IMAOs y hasta 2 semanas después de finalizado el mismo.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

#### Con Paracetamol

La sobredosificación de Paracetamol puede conducir a necrosis hepática potencialmente letal y ocurrir, además: necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y





arritmias cardíacas. La hepatotoxicidad podría no ser evidente hasta pasadas 48 a 72 horas de la ingestión, aunque pueden aparecer síntomas durante las primeras 24 horas como: náuseas, vómito, malestar general, palidez y diaforesis.

### **Con Loratadina**

Con dosis de 40-180 mg en adultos se ha reportado somnolencia, taquicardia y cefalea. En niños se han descrito signos extrapiramidales y palpitations por la ingestión de dosis superiores a 10 mg.

### **Con Pseudoefedrina**

La sobredosis de pseudoefedrina produce síntomas debidos a la estimulación del sistema nervioso central y cardiovascular, como: nerviosismo, inquietud, hipertensión arterial y arritmias. En casos graves puede ocurrir psicosis, crisis hipertensiva y convulsiones.

## **10.2. Tratamiento**

En casos de ingestión reciente (menos de 60 minutos o hasta 4 horas si se produce con formas de liberación prolongada) de una dosis masiva, practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

Debido al componente Pseudoefedrina se debe prestar particular atención a la posibilidad de arritmias cardíacas y convulsiones.

En caso de hepatotoxicidad debida al Paracetamol se debe proceder a la administración intravenosa de N-acetilcisteína (como antídoto) dentro de las primeras 12 horas post-ingestión. El protocolo más usado indica: dosis inicial de 150 mg/kg en 200 mL de solución de dextrosa al 5% en 60 minutos, seguido por 50 mg/kg en 500 mL de solución de dextrosa al 5% durante 4 horas y, a continuación, 100 mg/kg en 1000 mL de solución de dextrosa al 5% durante 16 horas (total: 300 mg/kg en 21 horas).

La diálisis y la hemodiálisis son inefectivas.

## **11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento de los síntomas del resfriado común.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Adultos y niños mayores de 12 años: 2 comprimidos (Un comprimido: Paracetamol 500 mg, Loratadina 2.5 mg y Pseudoefedrina 60 mg) cada 12 horas.

### ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Si presenta hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, alguna enfermedad del corazón o presión intraocular elevada, consulte al médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 3 días de tratamiento, suspéndalo y consulte al médico.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

No se administre a niños menores de 12 años.

Durante el tratamiento evite el consumo de bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

**CONTRAINDICACIONES:** Alergia a los componentes de la fórmula.

**SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA**



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

