

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRIOVAL - F NOCHE****POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SOBRES****COMPOSICIÓN SOBRES**

Cada sobre día con polvo contiene:

Paracetamol 500 mg

Fenilefrina Clorhidrato 10 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Sabor Limón, Colorante D&C Amarillo N°10, laca aluminica (18%), Ácido cítrico anhidro, Aspartamo, Sabor Té Pectoral, Lactosa Monohidrato c.s.

Cada sobre noche con polvo contiene:

Paracetamol 500 mg

Fenilefrina Clorhidrato 10 mg

Clorfenamina Maleato 4 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Sabor Limón, Colorante D&C Amarillo N°10, laca aluminica (18%), Ácido cítrico anhidro, Aspartamo, Sabor Té Pectoral, Lactosa Monohidrato c.s.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE C-	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUCDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
24 OCT 2011	
N° Ref.:	RF196268/10
N° Registro:	F-18985/11
para Profesional:	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FARMACOLOGÍA

TRIOVAL - F sobres día y noche es una asociación constituida por dos tipos de sobres: el sobre "día" contiene paracetamol y fenilefrina, y el sobre "noche" contiene paracetamol, fenilefrina y clorfenamina; ambas formulaciones constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común que generalmente cursa con secreción nasal, obstrucción nasal, inflamación de mucosas de los senos paranasales, estornudos, odinofagia, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

La inclusión de clorfenamina en los sobres "noche" potencia la acción del descongestionante agregando un efecto antihistamínico que puede ser útil en cuadros sintomáticos con componente alérgico asociado. En personas sensibles, clorfenamina puede producir somnolencia la que, en algunos casos, puede ir acompañada de reducción de reflejos para conducir u operar maquinarias. Esta situación se evita administrando los sobres "día" que no contienen el antihistamínico.

REF.: RF196268/10

Reg. ISP N° F-18985/11

Paracetamol proporciona analgesia y antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina - un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea - y fenilefrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores, o el resfrío común.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H₁, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina a nivel del músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio; este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o formación de ronchas.

La fenilefrina es un agente simpaticomimético que estimula los receptores alfa postsinápticos, con poco efecto sobre los receptores beta cardiacos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:

- Paracetamol: posee una biodisponibilidad oral entre un 60% a 98%. Se absorbe fácilmente, con un tiempo de vida media de absorción de 4,5 minutos.

La presencia de alimentos reduce la concentración máxima de paracetamol en hasta un 49%;

- Fenilefrina: Posee una biodisponibilidad del 38% después de la administración oral.
- Clorfenamina: Posee buena absorción después de su administración oral, con un peak de absorción que ocurre a los 30 minutos, y que disminuye gradualmente durante las siguientes 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Distribución

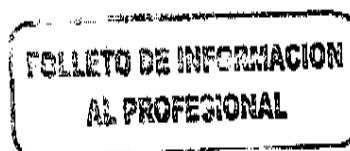
- Paracetamol: Posee una unión a proteínas del orden del 10% al 30%. Paracetamol es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Posee un volumen de distribución de 1 a 2 L/kg y de 0,7 a 1 l/kg en niños.
- Fenilefrina: Posee una vida media de distribución de 5 minutos y un volumen de distribución mayor a 40 litros.
- Clorfenamina: se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y en otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3,2 litros por kilogramo en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1,2 a 4,6 litros por kilogramo.

Metabolismo:

- Paracetamol: Tras la administración oral aproximadamente el 25% del fármaco ~~la~~ ~~droga~~ se metaboliza en el primer paso hepático. Algunos medicamentos que inducen el citocromo P-450 (sulfinpirazona y anticonvulsivantes) pueden aumentar el metabolismo de paracetamol. Posee un tiempo de vida media de 2 a 4 horas.
- Fenilefrina: Sufre extenso metabolismo en la pared intestinal, mientras que el metabolismo hepático es moderado. Posee un tiempo de vida media de 2 a 3 horas.
- Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede ser saturable. Su tiempo de vida media es de 20 horas.

Excreción:

- Paracetamol: Entre 1% y 4% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, posee un clearance renal de 13,5 L/h. Los metabolitos de paracetamol son excretados por el riñón. La excreción biliar no es una vía de eliminación importante.
- Fenilefrina: La excreción renal corresponde al 80% - 86% de la dosis; la cantidad excretada en la orina en 48 horas es del 2,6% como amina libre; mientras que el resto corresponde a los metabolitos, principalmente el ácido m-hidroximandélico
- Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y sólo de un 3% a un 18% se puede recuperar como fármaco inalterado dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance total de 234 ~~to~~ a 470 mL/hr/kg.



REF.: RF196268/10

Reg. ISP N° F-18985/11

INDICACIONES CLÍNICAS

Alivio de los síntomas de la gripe, resfrío y catarro común.

CONTRAINDICACIONES

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, a dexclorfenamina o a cualquier compuesto relacionado con fenilefrina.

La administración de fenilefrina está contraindicada en mujeres que dan de mamar y en recién nacidos.

PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS

El uso simultáneo de más de un preparado que contenga paracetamol puede resultar en reacciones adversas (por ejemplo, sobredosis de paracetamol). Los pacientes deben ser advertidos de no tomar múltiples preparados que contienen paracetamol de forma concomitante.

Paracetamol puede inducir una enfermedad hepática en aquellos pacientes que beben más de 3 bebidas alcohólicas al día.

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, a menos que el médico lo indique.

El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.

Como ocurre con otros fármacos simpaticomiméticos, fenilefrina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, asma bronquial, enfermedades de la vía respiratoria baja, obstrucción o estenosis intestinal, presión intraocular elevada, hipertensión o enfermedades del corazón. De igual manera, el fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con dificultades para orinar.

Los pacientes deben ser advertidos de suspender el medicamento y consultar a un médico si los síntomas persisten por más de 7 días o en caso de desarrollar nerviosismo, mareos o insomnio durante el tratamiento. Se debe evitar la administración de fenilefrina en pacientes que están recibiendo o que hayan recibido recientemente (es decir, dentro de 2 semanas) inhibidores de la monoamino oxidasa (TMAO).

Clorfenamina debe ser administrada con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloro-duodenal, o la obstrucción del cuello vesical.

Los antihistamínicos pueden reducir el volumen y causar espesamiento de las secreciones bronquiales y por lo tanto la obstrucción de las vías respiratorias. Se recomienda que los medicamentos que contengan clorfenamina se utilicen con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los antihistamínicos deben utilizarse con precaución en pacientes con problemas respiratorios y en pacientes con presión intraocular elevada, hipertiroidismo, enfermedad cardiovascular o hipertensión. Los antihistamínicos están contraindicados en pacientes con ataques de asma.

Los pacientes deben ser advertidos de que la somnolencia u otros síntomas de depresión del SNC pueden generarse con la administración de antihistamínicos de primera generación, incluso en dosis habituales.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: La vasoconstricción de los vasos uterinos y la reducción del flujo sanguíneo uterino asociado con el uso de fenilefrina puede dar lugar a hipoxia fetal. El uso de la fenilefrina debe evitarse durante el embarazo.

Lactancia: Contraindicado durante la lactancia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REACCIONES ADVERSAS

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol.

Se ha descrito la aparición de exantema pustuloso agudo generalizado en un paciente después de ingerir 500 mg de paracetamol en una sola dosis. También se han descrito casos de erupciones cutáneas tras la administración de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan las reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

El uso de paracetamol es menos probable que cause complicaciones gastrointestinales que el ácido acetil salicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada y aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes tratados con paracetamol. Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimento rabdomiolisis tras la utilización terapéutica de paracetamol. Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol.

La administración de fenilefrina puede causar agitación, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareos, dolor precordial, temblor, dificultad respiratoria o palidez de la piel.

La sobredosis de fenilefrina puede producir hipertensión, cefalea, convulsiones, hemorragia cerebral, palpitaciones, parestesias, o vómitos. La cefalea puede ser un síntoma de hipertensión.

Fenilefrina puede causar vasoconstricción periférica y visceral grave, disminución del flujo sanguíneo a órganos vitales, disminución de la perfusión renal. Fenilefrina puede causar bradicardia y disminución del gasto cardíaco, y puede aumentar la presión arterial pulmonar.

Se han reportado una serie de reacciones adversas asociadas a la administración de fenilefrina por vía oftálmica o nasal. Aunque estas reacciones adversas no han sido descritas tras la administración oral de fenilefrina, es importante tenerlas en cuenta:

- Reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Aunque es raro, se ha reportado psicosis.
- Edema pulmonar.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

- Embolia pulmonar.

La administración concomitantemente de clorfenamina con fenilefrina y tetraciclina ha reportado síntomas neurológicos y cardíacos. Se ha descrito que el tratamiento con clorfenamina puede causar hipotensión.

Los efectos adversos más comunes de los antagonistas H1 como clorfenamina, son de tipo gastrointestinal. Algunas de estas reacciones incluyen anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea o constipación.

Se han reportado casos aislados de anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia y discinesia tras la administración de clorfenamina. La administración de clorfenamina puede causar sedación y somnolencia.

INTERACCIONES

El efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos y de las indandionas puede ser potenciado por la administración de paracetamol.

Los anticonvulsivantes (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) capaces de inducir las enzimas microsomales hepáticas, pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol debido a la mayor conversión del fármaco ~~la droga~~ a metabolitos hepatotóxicos. La administración concomitante de diflunisal, isoniazida o sulfonpirazona con paracetamol podría incrementar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, especialmente en casos de sobredosis.

En un estudio controlado, el uso concomitante de colestiramina y paracetamol dio como resultado niveles plasmáticos significativamente más bajos de paracetamol en comparación a administrarlo solo.

En un estudio aleatorizado, se evaluó el efecto de paracetamol en la farmacocinética de lamotrigina. Cuando se administran simultáneamente, la vida media y el área bajo la curva de lamotrigina se reducen en un 15% y 20% respectivamente. El clearance renal de lamotrigina aumenta un 7%.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

La actividad anticolinérgica de los alcaloides presentes en la belladona (L-hiosciamina, atropina y escopolamina) puede predisponer al paciente a experimentar una actividad anticolinérgica excesiva, si se administra junto con clorfenamina.

REF.: RF196268/10

Reg. ISP N° F-18985/11

Se han reportado casos de toxicidad por fenitoína después de su administración concomitante con clorfenamina. La administración concomitante de procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

Cuando un vasopresor (por ejemplo, fenilefrina) se utiliza en combinación con medicamentos ocitócicos, el efecto vasopresor se potencia.

La combinación de productos que contienen fenilefrina y otros agentes simpaticomiméticos puede causar taquicardia o arritmias graves.

Los efectos cardíacos y presores de fenilefrina son potenciados por la administración previa de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Se debe evitar la administración oral de fenilefrina a los pacientes en tratamiento con un inhibidor de la MAO

SOBREDOSIS - TRATAMIENTO

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: calambres, diarrea, náuseas, vómitos dolor abdominal y convulsiones.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis incluye la determinación de la magnitud de la ingestión, la clasificación del riesgo, y las medidas a tomar para reducir la morbilidad y la mortalidad.

Si el medicamento ha sido ingerido recientemente, la administración de carbón activado puede reducir la absorción de paracetamol (administrar tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de 1 hora de la ingestión). El tratamiento de la sobredosis incluye la instauración de las medidas generales de apoyo fisiológico, el control de la respiración y manejo hídrico y electrolítico.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

1 sobre día cada 8 horas y un 1 sobre noche 30 minutos antes de acostarse.

Instrucciones de Uso

Disolver el contenido de un sobre en una taza con agua recién hervida (200 mL aprox.), agitar y beber bien caliente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Bibliografía

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. Drugdex evaluations, Micromedex paracetamol
3. Drugdex evaluations, Micromedex clorfenamina
4. Drugdex evaluations, Micromedex fenilefrina
5. Folleto información al paciente, Instituto de Salud Pública, Chile.
6. Drugdex evaluations, Micromedex common cold

