



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) 1 g

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas: Paracetamol (Acetaminofén).

Código ATC: N02BE01.

3.1. Farmacodinamia

El acetaminofén o paracetamol es un agente derivado de p-aminofenol con actividad analgésica y antipirética.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el sistema nervioso central (SNC), específicamente la COX-3. Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados por vía intraespinal puede ser capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

3.2. Farmacocinética

Absorción / distribución

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75 - 85 %. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5 - 2 horas.

El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10 %. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas; la duración de la acción es de 3 a 4 horas.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g.

Biotransformación / Eliminación

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90 - 95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico y, en menor proporción, con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5 % se excreta en forma inalterada. Su vida media de eliminación es de 1,5 - 3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 mL/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la vida media de eliminación del paracetamol.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El acetaminofén, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente, a niveles de dosis muy altos, el acetaminofén causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos, y muy rara vez, en humanos.

En estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, se han observado lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y, por otro lado, al metabolismo de paracetamol.

Se ha visto también en humanos que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (hasta 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, no deberá tomarse acetaminofén durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia relevante a las dosis terapéuticas de un riesgo genotóxico de acetaminofén.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de acetaminofén no hepatotóxicas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la fiebre y del dolor de leve intensidad.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

1 g o 1000 mg/dosis cada 8 horas por vía oral. No exceder de 1 tableta por toma.

5.2. Dosis máxima

3 tabletas al día (3 g/día). El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración Glomerular	Dosis
< 50 mL/min	500 - 650 mg cada 6 horas
< 10 mL/min	500 - 650 mg cada 8 horas

No se recomienda dosis más altas.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

La dosis diaria eficaz no debe exceder de 60 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 g/día) en las siguientes situaciones:

Adultos que pesen menos de 50 kg.

Insuficiencia hepática de leve a moderada, síndrome de Gilbert (ictericia no hemolítica familiar).

Deshidratación.

Malnutrición crónica.

Alcoholismo crónico.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la vida media de eliminación del acetaminofén por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto mayor en un 25%.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Se recomienda ingerir las cápsulas con un poco de agua.

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 uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefalea.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotxicidad (ictericia).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), alteración de la función renal en grados diversos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Malestar.

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

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, dichas vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):

Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

Alcohol etílico:

Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Anticonceptivos hormonales/estrógenos:

Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):

Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos del ASA:

Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

Cloranfenicol:

Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Isoniazida:

Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina:

Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Metoclopramida y domperidona:

Aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

Probenecid:

Incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

Propranolol:

Aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina):

Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en el intestino.

Rifampicina:

Aumento del aclaramiento de paracetamol y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El acetaminofén puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre:

Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina:

Pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:

El acetaminofén, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzóico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con acetaminofén al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-H1AA) en orina:

En las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La administración de este producto en dosis mayores a las recomendadas o por tiempo prolongado (más de 48 horas) puede ocasionar graves lesiones hepáticas y renales. La utilización de acetaminofén (paracetamol) en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

Si se usa la vía IV, es recomendable que tan pronto sea posible se continúe el tratamiento analgésico y/o antipirético por la vía oral.

Sí los síntomas persisten por más de 2 días con el uso de este medicamento suspéndase y consulte al médico.

Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén.

Debe evitar el uso simultáneo de este producto con otros medicamentos que contengan PARACETAMOL (ACETAMINOFEN).

Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén pueden producirse tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén.

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades hepáticas (con o sin insuficiencia hepáticas) o hepatitis viral, insuficiencia renal moderada, en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones cruzadas con broncoespásmos en estos pacientes; aunque sólo se han manifestado en una minoría de estos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe evitar tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción hepática y renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

8.2. Embarazo

Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos fototóxicos. Por lo que, bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio/riesgo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/mL (de 66,2 a 99,3 µmoles/L) al cabo de 1 o 2 horas de la ingestión por parte de la madre de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en lactantes.

Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los componentes del medicamento.
Insuficiencia hepática grave.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sintomatología por sobredosis incluye confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo, irritabilidad, mareos, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.

Es especialmente importante la identificación precoz de la sobredosificación por acetaminofén, debido a la gravedad del cuadro, así como, a la existencia de un posible tratamiento.

Si se ha ingerido una sobredosis de acetaminofén debe tratarse rápidamente al paciente en un centro hospitalario, aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de acetaminofén se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

FASE I (12 - 24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;

FASE II (24 - 48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.

FASE III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST

FASE IV (7 - 8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20 - 25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48 - 72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión.

En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de acetaminofén superiores a 300 µg/mL, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de acetaminofén a las 4 horas son inferiores a 120 µg/mL o menores de 30 µg/mL a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 mL/Kg de solución acuosa al 20%; pH 6,5), administrados por vía IV durante un período de aproximadamente 20 horas, según el siguiente esquema:

Adultos

Dosis de ataque:

150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 mL/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 mL de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

Dosis mantenimiento:

Luego de la dosis de ataque se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 mL/Kg de solución acuosa al 20 % de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 mL de dextrosa al 5 % en infusión lenta durante 4 horas.

Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 mL/Kg de solución acuosa al 20 % de N-acetilcisteína; pH: 6,5) en 1000 mL de dextrosa al 5 % en infusión lenta durante 16 horas.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20 % podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/mL.

Excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión de N-acetilcisteína al 20%, que han sido tratadas y se han considerado sin relevancia clínica. Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

Dosis inicial de 140 mg/Kg de peso corporal.

Seguidas de 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, jugo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: Tratamiento sintomático de la fiebre y del dolor de leve intensidad.

Dosis recomendada:

Adultos: 1 tableta (1 g o 1000 mg) cada 8 horas. No exceder de tableta por toma.

Dosis máxima: 3 comprimidos o tabletas al día (3 g/día).

ADVERTENCIAS:

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

Sí los síntomas persisten por más de 2 días con el uso de este medicamento suspéndase y consulte al médico.

La administración de este producto en dosis mayores a las recomendadas o por tiempo prolongado (más de 48 horas) puede ocasionar graves lesiones hepáticas y renales.

Debe evitar el uso simultáneo de este producto con otros medicamentos que contengan PARACETAMOL (ACETAMINOFEN).

En caso de insuficiencia hepática y/o alcoholismo crónico no se excederá de 2 g en un día y el tiempo entre dosis será cada 8 horas. No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2024