1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) Concentración: 1 g

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos y antipiréticos. Anilidas: Paracetamol (Acetaminofén).
Código ATC: NO2BE01.

3.1. Farmacodinamia

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 (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 capaz 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

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.
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.

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.

Variaciones fisiopatológicas:
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.
Pacientes de edad avanzada: 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 hemolisis 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.

4. INDICACIONES

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

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos:

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

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

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.
Se recomienda ingerir las cápsulas con un poco de agua.

Población Especial:

Pacientes con 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.

Pacientes con 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.

Población de edad avanzada:
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%.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:
- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥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 del sistema sanguíneo y linfático
Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos gastrointestinales
Poco frecuente: Náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares
Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy raras: Hipoglucemia.

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

Trastornos cardiovasculares
Raras: Hipotensión.

Trastornos del sistema nervioso central
Frecuencia no conocida: Cefalea.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Raras: Malestar, insomnio.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar 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.
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). 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

8.1. Generales

La administración de este producto en dosis elevadas o por tiempo prolongado (no más de 48 horas), puede ocasionar lesiones hepáticas o 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.
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.
El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene acetaminofén, puede dar lugar a cuadros de intoxicación.
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 4g.
En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén.

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 ó 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.
No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

9. PRECAUCIONES

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.
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).

10. CONTRAINDICACIONES

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

11. SOBREDOSIS

11.1. 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.

11.2. 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 I.V. 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.

12. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

INDICACIONES:
Tratamiento sintomático de la fiebre y del dolor de leve intensidad.
VIA DE ADMINISTRACION: Oral.
POSOLOGIA (Dosis Recomendada): 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.
Si los síntomas persisten por dos a tres días con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
No exceda la dosis recomendada.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.
CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA