



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) 100 mg/5 mL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos y antipiréticos. Anilidas: acetaminofén (paracetamol).

Código ATC: N02BE01.

3.1. Farmacodinamia

El acetaminofén o paracetamol es un agente derivado de p-aminofenol 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, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el sistema nervioso central (SNC), específicamente la COX3. Sin embargo, el acetaminofén no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El acetaminofén 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 intraespinalmente tiene la capacidad de anular el efecto antinociceptivo del acetaminofén.

Probablemente, el acetaminofén 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.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Biotransformación / Eliminación

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 en su mayoría 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 acetaminofén 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 acetaminofén.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

A dosis terapéuticas, el acetaminofén no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en humanos. Igualmente a dosis muy altas, el acetaminofén causa metahemoglobinemia y hemolisis oxidativa en perros, 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 acetaminofén.

En humanos, también se ha visto que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se han 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 de un riesgo genotóxico de acetaminofén a las dosis terapéuticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Niños

10 mg/Kg/dosis, cada 4 - 6 horas.

Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso del niño y, por tanto, elegir la dosificación adecuada en mL de la solución oral.

Recién nacidos a 3 meses: 60 mg/dosis.

Mayores de 3 meses a 6 meses: 80 mg/dosis.

Mayores de 6 meses a 1 año: 100 mg/dosis.

Mayores de 1 año a 2 años: 120 mg/dosis.

Mayores de 2 años a 4 años: 160 mg/dosis.

Mayores de 4 años a 6 años: 200 mg/dosis.

5.2. Dosis máxima

15 mg/Kg cada 6 horas. 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 grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 mL/min) el intervalo entre dos tomas debe incrementarse y será como mínimo de 8 horas.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática se recomienda reducir la dosis e incrementar el intervalo entre dos tomas (c/ 8 horas).

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis diaria recomendada de acetaminofén es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se divide en 4 o 6 tomas diarias, es decir 10 mg/kg cada 4 - 6 horas o 15 mg/kg cada 6 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 frecuentes: Náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotxicidad (ictericia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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.

Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes ya que se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas.

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

Acetaminofén deberá utilizarse con precaución en el caso de:

Malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático).

Fallo hepático leve o moderado (incluido el síndrome de Gilbert).

Fallo hepático grave (Child-pugh > 9).

Hepatitis aguda.

Tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la función hepática.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 mL/min).

Insuficiencia cardíaca grave.

Afecciones pulmonares.

Anemia.

Deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Deshidratación.

En pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones cruzadas con broncoespasmos 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).

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 balance 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 acetaminofén ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. Se desconoce efectos adversos en niños. No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se ha descrito ningún efecto en este sentido

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al acetaminofén o alguno de los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática grave.

Hepatitis viral

Anemia hemolítica 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.

En los niños, estados de sopor, o alteraciones en la forma de caminar.

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): náusea, 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 más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20 - 25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náusea, 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste daño 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. Puede presentarse necrosis tubular renal y daño miocárdico.

10.2. Tratamiento

En todos los casos se procederá a la aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión. Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por acetaminofén: 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 intravenosa (IV) durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

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 acetaminofén inferiores a 200 µg/mL.

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

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

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

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

Dosis recomendada:

Recién nacidos a 3 meses: 60 mg/dosis - (3 mL) c/4 - 6 horas

Mayores de 3 meses a 6 meses: 80 mg/dosis - (4 mL) c/4 - 6 horas

Mayores de 6 meses a 1 año: 100 mg/dosis - (5 mL) c/4 - 6 horas

Mayores de 1 año a 2 años: 120 mg/dosis - (6 mL) c/4 - 6 horas

Mayores de 2 años a 4 años: 160 mg/dosis - (8 mL) c/4 - 6 horas

Mayores de 4 años a 6 años: 200 mg/dosis - (10 mL) c/4 - 6 horas

ADVERTENCIAS:

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 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