



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACETAMINOFEN (PARACETAMOL) – Supositorios.

2. VIA DE ADMINISTRACION

RECTAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

Código ATC: N02BE01.

3.1. Farmacodinamia

El acetaminofén o paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El acetaminofén puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

El acetaminofén (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 intraespinalmente puede ser capaz de anular el efecto antinociceptivo del acetaminofén (paracetamol).

Probablemente, el acetaminofén (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

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.

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 (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 acetaminofén (paracetamol).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El acetaminofén (paracetamol), 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 dosis muy altas, el acetaminofén (paracetamol) causa metahemoglobinemia y hemólisis 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 (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.



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

Concentración de 125 mg

Niños de 6 meses a 2 años: 125 mg (1 supositorio), cada 6 horas.

Niños de 2 a 6 años: 125 a 250 mg (1 a 2 supositorios), cada 6 horas.

Concentración de 250 mg

Niños de 2 a 6 años: 250 mg (1 supositorio), cada 6 horas.

Niños de 7 a 12 años: 250 a 500 mg (1 a 2 supositorios), cada 6 a 8 horas.

Concentración de 375 mg

Niños de 7 a 12 años: 375 a 750 (1 a 2 supositorios), cada 6 a 8 horas.

Concentración 500 mg

Niños mayores de 12 años y adultos: 500 mg (1 supositorio), cada 6 a 8 horas.

Este producto no debe administrarse a menores de 2 años, sin consultar dosis al médico.

5.2. Dosis máxima

3 g/día.

Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso del niño.

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).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Unicamente para uso por vía rectal. Adminístrese solo cuando no sea posible la vía oral.

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 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 urticaria y shock anafiláctico. Su aparición requiere la interrupción del uso de este medicamento.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso central

Frecuencia no conocida: Cefalea.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Malestar, insomnio.

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: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El acetaminofén (paracetamol) se metaboliza principalmente 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 acetaminofén (paracetamol).

Entre las interacciones 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 aparente escasa relevancia clínica de esta interacción, acetaminofén (paracetamol) se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más corto posible, con monitorización periódica del INR.

Alcohol etílico

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

Anticonceptivos hormonales/estrógenos

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona)

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

Diuréticos del asa

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

Carbón activado

Disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis

Cloranfenicol

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

Isoniazida

Disminución del aclaramiento de acetaminofén (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 acetaminofén (paracetamol) en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

Probenecid

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

Propranolol

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

Resinas de intercambio iónico (colestiramina)

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Rifampicina

Aumento del aclaramiento de acetaminofén (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 de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina:

Pueden aparecer valores falsamente positivos de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: El acetaminofén (paracetamol), 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 (paracetamol) 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. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La administración de este producto en dosis elevadas o por tiempo prolongado (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.

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

El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene acetaminofén (paracetamol), puede dar lugar a cuadros de intoxicación.

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

Se conoce de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Acetaminofén (paracetamol) 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
- 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).

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.

Si está embarazada consulte al médico antes de usar este producto

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 (paracetamol) 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"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) 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 (paracetamol), debido a la gravedad del cuadro, así como, a la existencia de un posible tratamiento.

Si se hay una sobredosis de acetaminofén (paracetamol) debe tratarse rápidamente al paciente en un centro hospitalario, aunque no haya síntomas o signos significativos.

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.

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.

10.2. Tratamiento

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por acetaminofén (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 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 (paracetamol) 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, zumo 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Concentración de 125 mg

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Rectal.

INDICACIONES:

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

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños menores de 6 meses:

Niños de 6 meses a 2 años: 125 mg (1 supositorio), cada 6 horas.

Niños de 2 a 6 años: 125 a 250 mg (1 a 2 supositorios), cada 6 horas.

ADVERTENCIAS:

Únicamente para uso por vía rectal. Adminístrese solo cuando no sea posible la vía oral.

Si los síntomas persisten por más de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11.2. Concentración de 250 mg

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Rectal.

INDICACIONES:

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

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños de 2 años a 6 años: 250 mg (1 supositorio), cada 6 horas.

Niños de 7 a 12 años: 250 a 500 mg (1 a 2 supositorios), cada 6 a 8 horas.

ADVERTENCIAS:

Unicamente para uso por vía rectal. Adminístrese solo cuando no sea posible la vía oral.

Si los síntomas persisten por más de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

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.

11.3. Concentración de 375 mg

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Rectal.

INDICACIONES:

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

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños de 7 a 12 años: 375 a 750 (1 a 2 supositorios), cada 6 a 8 horas.

ADVERTENCIAS:

Unicamente para uso por vía rectal. Adminístrese solo cuando no sea posible la vía oral.

Si los síntomas persisten por más de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11.4. Concentración 500 mg

VIA DE ADMINISTRACION: Rectal.

INDICACIONES:

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

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Niños mayores de 12 años y adultos: 500 mg (1 supositorio), cada 6 a 8 horas.

ADVERTENCIAS:

Únicamente para uso por vía rectal. Adminístrese solo cuando no sea posible la vía oral.

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

Si los síntomas persisten por más de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

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 PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2025.