

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolostop Pediátrico 100 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene: Paracetamol 100 mg.

Excipientes con efecto conocido: cada ml de solución contiene 0,02 mg de Azorrubina (E-122), 0,339 microgramos de etanol y 350 mg de propilenglicol (E-1520) .

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente, de color rojo y con olor característico a frambuesa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en recién nacidos a término, lactantes y niños en:

- El tratamiento sintomático de la fiebre.

El tratamiento sintomático del dolor leve o moderado.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosificación de la solución se realiza en ml (100 mg/ml), mediante la jeringa para uso oral de 2 ó 5 ml suministrada en el envase.

Es necesario **respetar las posologías definidas en función del peso**. La edad del niño en función del peso se da a título informativo.

La dosis diaria recomendada de paracetamol en niños de 0 a 10 años es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 ó 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas ó 10 mg/kg cada 4 horas.

Para la administración de **10 mg/kg con un intervalo mínimo de 4 horas**, la pauta recomendada es la siguiente:

Peso del niño	Edad (orientativo)	Volumen/toma en ml	cantidad de paracetamol/toma en mg
3 - 4 kg	de 0 a 3 meses	0,4 ml	40 mg
4 a 8 kg	de 4 a 11 meses	0,4-0,8 ml	40-80 mg
8 a 10 kg	de 12 a 23 meses	0,8-1 ml	80-100 mg
10 a 15 kg	de 2 a 3 años	1-1,5 ml	100-150 mg

15 a 20 kg	de 4 a 5 años	1,5-2,0 ml	1 50-200 mg
20 a 25 kg	de 6 a 8 años	2,0-2,5 ml	200-250 mg
25 a 32 kg	de 9 a 10 años	2,5-3,2 ml	2 50-320 mg

Para un cálculo directo, también puede multiplicarse el peso del niño en kg por 0,10. El resultado son los ml de solución a administrar.

Estas dosis se pueden repetir cada 4 horas.

Alternativamente se pueden administrar dosis de 15 mg/kg con intervalo mínimo de 6 hs.

Debido a la gravedad de la toxicidad hepática y muerte acontecida en niños que han recibido dosis excesivas de paracetamol, se debe dosificar en función del peso y utilizar dispositivos de medida calibrados. También hay que advertir a los padres que el riesgo de sobredosis y de daño hepático grave aumenta cuando se administra concomitantemente más de un medicamento que contenga paracetamol.

La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

Forma de administración

Vía oral

Instrucciones de uso:

- 1.- Introducir la jeringa, presionando en el orificio del tapón perforado.
- 2.- Invertir el frasco y retirar la dosis prescrita.
- 3.- Administrar directamente o diluir con agua, leche o zumo de frutas.
- 4.- La jeringa debe lavarse con agua después de cada toma.

Tápese bien el frasco después de cada administración.

Con la toma concomitante de paracetamol y alimentos el tiempo de absorción de paracetamol aumenta, debido a que los alimentos disminuyen la motilidad y el tiempo de tránsito gastrointestinal. Para un alivio rápido del dolor, tomar el medicamento sin comida, especialmente si ésta presenta un alto contenido en carbohidratos

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se desaconseja el uso frecuente o prolongado.

Se debe administrar paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, en aquellos pacientes deshidratados o que padezcan malnutrición crónica, y en caso de afecciones cardíacas o pulmonares, disfunción hepática leve o moderada y disfunción 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).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

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

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.

Debe advertirse al paciente sobre el riesgo de uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol ya que puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9). Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

Si el dolor se mantiene durante más de 3 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Niños:

Se debe administrar bajo consejo médico a menores de 2 años

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acético salicílico.

Este medicamento contiene $4,297 \times 10^{-4}$ % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0,339 microgramos de etanol por ml de solución.

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Interferencias con pruebas de diagnóstico

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

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El paracetamol interacciona con:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): La administración crónica en adultos de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de medicamentos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los

factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, 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.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona) : Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en 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.
- Isoniazida: Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y /o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina : Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición 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 : Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- Propranolol: El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- Rifampicina : Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción 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 intestino.

El uso concomitante con otros AINE analgésicos/antipiréticos puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos incluido daño renal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 tóxicos. Por lo que bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio-riesgo

Lactancia: no se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 microgramos/ml (de 66,2 a 99,3 μ moles/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 niños. 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.

Fertilidad masculina: (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante, no obstante se recomienda precaución (ver advertencias sobre excipientes; sección 4.4)

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos generales:

Raras: Malestar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos vasculares:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase sección 4.4.).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico 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 paracetamol 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 de 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 paracetamol superiores a 300 microgramos/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 paracetamol a las 4 horas son superiores a 120 microgramos/ml o superiores a 30 microgramos/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.

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 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

I) Adultos

1. 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.
2. Dosis de mantenimiento:
 - a) Inicialmente 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.
 - b) 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.

II) Niños

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 paracetamol inferiores a 200 microgramos/ 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 N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis única de 140 mg/kg de peso corporal.
- 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos y antipiréticos: anilidas, código ATC: N02BE01.

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol 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 del sistema periférico. La acción periférica de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

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 síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

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.

Distribución:

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, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.

Biotransformación:

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%).

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.

Eliminación:

El paracetamol se elimina 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 semivida 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).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El 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 niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parenquimia renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo del 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 (e.j. 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, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

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

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol 400
Propilenglicol
Citrato de sodio (E-331)
Ácido cítrico monohidrato (E-330)
Sacarina sódica (E-954)
Azorrubina (E-122)
Aroma de frambuesa (contiene etanol)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

Frasco 30 ml: 2 años
Frasco 60 ml: 3 años

Tras la primera apertura: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dolostop Pediátrico, envase 30 ml:

Caja conteniendo un frasco de plástico (PET) transparente con 30 ml de solución oral, con un adaptador de plástico (LDPE) para insertar la jeringa dosificadora y cerrado mediante un tapón de plástico (HDPE) y una jeringa de plástico para uso oral de 2 ml graduada en ml. (Esta presentación permite la dosificación en niños de hasta 4 años de edad y/o 13 kg de peso).

Dolostop Pediátrico, envase 60 ml:

Caja conteniendo un frasco de plástico (PET) transparente con 60 ml de solución oral, con un adaptador de plástico (LDPE) para insertar la jeringa dosificadora y cerrado mediante un tapón de plástico (HDPE) y una jeringa de plástico para uso oral de 5 ml graduada en ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.837

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO