## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol KERN PHARMA 500 mg comprimidos EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Paracetamol…….500 mg

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos redondos de color blanco con una ranura en una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado, como dolor de cabeza, dental, muscular (contracturas) o de espalda (lumbalgia) y estados febriles en adultos y niños mayores de 11 años.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Adultos:

Administrar 500 mg (1 comprimido) cada 4-6 horas, según necesidad. No se excederá de 4 g (8 comprimidos)/24 horas repartidos en varias tomas.
Si fuera necesario se podría administra 1 g (2 comprimidos) cada 6-8 horas, según necesidad. No se excederá de 4 g (8 comprimidos)/24 horas repartidos en 4 tomas.

- 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 |
|---|---|
| 10-50 ml/min | 500 mg (1 comprimido) cada 6h |
| <10ml/min | 500mg (1 comprimido) cada 8h |

- Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g (4 comprimidos)/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4 de advertencias y precauciones especiales de empleo).

- Población pediátrica:

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.
Las dosis del siguiente cuadro, en caso de necesidad, se pueden repetir con un intervalo mínimo de 4 horas, sin exceder de un total de 5 tomas en 24 horas.

| **POSOLOGÍA PEDIATRICA DE PARACETAMOL** | |
|---|---|
| **EDAD** | **DOSIFICACIÓN máxima (mg)/toma** |
| 11 años (peso 32,5-43 kg) | 480 |
| de 12 a 14 años (peso < 64 kg) | 640 |
| > 14 años (peso 64- 65 kg) | 650 |

También se puede establecer un esquema de dosificación de 10 mg/Kg de peso/toma, con un intervalo mínimo de 4 horas, o bien de 15 mg/Kg de peso/ toma, con un intervalo mínimo de 6 horas, no sobrepasando en ningún caso la dosis máxima correspondiente a la edad del niño, establecida en el cuadro anterior.

Forma de administración
Los comprimidos se administran por vía oral.
Los comprimidos deben tomarse con un vaso de líquido, preferentemente agua.

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 transito gastrointestinal. Para un alivio rápido del dolor, tomar el medicamento sin comida, especialmente si ésta presenta un alto contenido en carbohidratos.

Si la fiebre persiste más de 3 días, el dolor más de 3 días en niños y 5 días en adultos, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

Para el dolor de garganta no se debe administrar más de 2 días seguidos, sin evaluar la situación clínica.

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los excipientes.

## 4.3 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,... al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito 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 debe limitar la automedicación con paracetamol 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 paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, 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.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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, tales 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:
- **Alcohol etílico**: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **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. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **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.
- **Diureticos 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 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 intestino.

***Interferencias con pruebas analíticas:***
El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

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

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 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.

## 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 se ha descrito ningún efecto en este sentido.

## 4.8 Reacciones adversas

**a. Informe del perfil de seguridad**
Las R.A. que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

**b. Lista tabulada de reacciones adversas**

| **Frecuencia** | | |
|---|---|---|
| Raras (≥1/10.000,<1/1.000) | Trastornos vasculares: | Hipotensión |
| | Trastornos hepatobiliares: | Niveles aumentados de transaminasas hepáticas |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: | Malestar |
| Muy raras (<1/10.000) | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. |
| | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipoglucemia |
| | Trastornos hepatobiliares | Hepatotoxicidad (ictericia) |
| | Trastornos renales y urinarios | Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo) |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: | Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. |

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de

Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

## 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 éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del 3er 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 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 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 paracetamol a las 4 horas son superiores a 120 µg/ml o superiores a 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.

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* que se puede administra por vía intravenosa o por vía oral.

**Vía intravenosa:**
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:

**1. 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 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.

**2. NIÑOS**

Para 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 eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación; disminuye progresivamente a partir de la 8ª 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.

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.

**Vía oral**:
Es preciso administrar el antídoto de *N-acetilcisteína* antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

**ADULTOS**
La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:
- una dosis inicial de 140 mg/Kg de peso corporal
- 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas

Cada dosis se debe diluir 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 1 hora después de la administración, se debe repetir.

Si fuera necesario, el antídoto (diluido con agua) se puede administrar mediante la intubación duodenal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas: Paracetamol.
Código ATC: N02BE01.

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.
Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del

Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

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 intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de $PGE_1$ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. Se absorbe amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. La velocidad y el grado de absorción por vía rectal dependerán de la composición de la base del supositorio. 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. 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 principalmente en 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. La semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos 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 glutátion.

## 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 hemolisis 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 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 (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

Almidón de maíz pregelatinizado
Ácido esteárico
Povidona K 29/32

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Período de validez

4 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere precauciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster aluminio/PVC. Envases de 20 comprimidos y 500 comprimidos (envase clínico).

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.
Pol. Ind. Colón II, C/ Venus 72
08228 Terrassa (Barcelona)

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACION DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Febrero de 2012
Fecha de la última renovación: Día – mes - año

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mes – año.