

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESIDOL

COMPRIMIDOS 1 g

(Paracetamol)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Paracetamol 1000 mg

Excipientes csp.

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz, povidona K-30, ácido esteárico, talco.

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

GRUPO TERAPÉUTICO:

Otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas

Código Terapéutico: N02BE01

FARMACOLOGÍA

El paracetamol es un derivado sintético, no opiáceo, de la p-aminofenol que produce analgesia y antipiresis. Paracetamol produce analgesia y antipiresis por un mecanismo similar a los salicilatos. Sin embargo, Paracetamol no tiene actividad uricosúrica. Existe evidencia que Paracetamol tiene una débil acción anti-inflamatoria en condiciones no-reumatoideas (ej: pacientes con cirugía oral). En dosis iguales, los grados de analgesia y antipiresis producidos por Paracetamol, es similar a los producidos por Aspirina. Paracetamol baja la temperatura corporal en pacientes con fiebre, pero raramente baja la temperatura corporal normal.

Paracetamol actúa en el hipotálamo para producir antipiresis, aumenta la disipación del calor como resultado de la vasodilatación y aumenta el flujo de sangre periférico. Dosis terapéuticas de Paracetamol tienen un bajo efecto sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio; sin embargo, dosis tóxicas pueden causar falla circulatoria y respiración superficial rápida.

FARMACOCINETICA

Absorción y distribución: El Paracetamol se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, mayormente en el intestino delgado y algo en el estómago.

Alcanza una biodisponibilidad relativa de un 85-98%. Una vez absorbido, pasa a la sangre en la que alcanza una concentración plasmática máxima (C_{max}) ocurre dentro de una hora, después de la administración. Cuando se toma junto con comidas, el C_{max} se retrasa, pero esto no afecta la cantidad absorbida. El volumen de distribución, en adultos, determinado para el Paracetamol es de

alrededor de 0,7-1 L/Kg, es decir que se distribuye especialmente en los líquidos extra e intracelular; de todas maneras, se distribuye en todos los tejidos. Su rápida biotransformación hace que los niveles plasmáticos desciendan rápidamente, de manera que no existe acumulación por dosis repetidas. El nivel terapéutico del Paracetamol en el plasma es de 10 a 20 µg/mL, mientras que el nivel tóxico está por encima de 200 µg/mL, en cuyo caso es muy probable la aparición de daño hepático.

Metabolismo y excreción: El Paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado por conjugación con glucurónidos, sulfatos y oxidación, El metabolito reactivo tóxico, que es responsable de la necrosis hepática producida por dosis tóxicas de Paracetamol, es el N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), el cual es formado por la vía de metabolismo oxidativo y es conjugado con glutatión para formar los metabolitos inactivos: ácido cisteína y ácido mercaptúrico. Una menor metabolización oxidativa ocurre en la vía del citocromo P450 (CYP2A6). Los metabolitos son conjugados con glucurónidos o sulfatos, para ser inactivados. Las biotransformaciones y la excreción urinaria de los metabolitos son rápidas y los mismos pueden impartir a la orina un color rojo pardusco. Sobre el 90% de Paracetamol es excretado vía renal, dentro de las 24 horas después de la administración. Los metabolitos de Paracetamol se excretan en la orina conjugados y menos del 5% corresponde a fármaco inalterado. La vida media es de 2 a 3 horas en adultos.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor leve a moderado y estados febriles.

Usos clínicos: dolor de cabeza, migraña, dismenorrea, dolor de garganta, dolores musculares, fiebre, dolores dentales, alivio del malestar de la gripe y resfrío.

POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Vía Oral

Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años:

1 comprimido de 1 g de Paracetamol, cada 8 horas, sin exceder los 4 comprimidos al día (4 g).

La dosis a administrar en niños es por kilo de peso corporal, 10 a 15 mg/Kg de peso, donde la dosis máxima diaria es de 60 mg/Kg de peso, no debiendo sobrepasar las dosis diarias (en 24 horas) siguientes:

Niños de 2 a 4 años: no administrar más de 720 mg al día

Niños de 4 a 6 años: no administrar más de 960 mg al día

Niños de 6 a 9 años: no administrar más de 1260 mg al día

Niños de 9 a 11 años: no administrar más de 1740 mg al día

Niños de 11 a 12 años: no administrar más de 2160 mg al día

La dosis administrada en niños menores de 2 años, debe ser consultada y determinada por el médico.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad o intolerancia al Paracetamol (Acetaminofeno), aspirina (ácido acetilsalicílico) o a algún excipiente de la formulación.

Pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
Pacientes con anemia preexistente o mal funcionamiento cardíaco.

ADVERTENCIAS

No administrar por más de 5 días en caso de dolor, por más de 3 días en caso de fiebre o por más de 2 días en caso de dolor de garganta, sin consultar con el médico.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, u que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionadamente se ingiere una cantidad significativamente superior a la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

PRECAUCIONES

Producto potencialmente hepatotóxico, que puede causar reacciones graves a la piel.

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consumen cantidades importantes de bebidas alcohólicas. El alcohol aumenta el riesgo de daño hepático que puede ocurrir si se administra una sobredosis de Paracetamol.

El riesgo de la sobredosis de Paracetamol es mayor en pacientes bebedores excesivos y persistentes de alcohol y en personas con enfermedad hepática alcohólica.

La excreción de paracetamol y sus metabolitos se realiza principalmente en la orina, por tanto en la insuficiencia renal severa se aumenta el riesgo de falla hepático, por lo que paracetamol debe administrarse en forma más espaciada.

Embarazo: Los estudios realizados con Paracetamol en mujeres embarazadas no han demostrado efectos nocivos sobre la madre y el feto. No obstante, el médico debe sopesar el riesgo-beneficio, antes de iniciar el tratamiento con Paracetamol.

Lactancia: Aunque paracetamol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, no se han registrado problemas en lactantes cuya madre están siendo tratadas con Paracetamol. En las dosis recomendadas Paracetamol puede ser administrado durante la lactancia. El médico debe sopesar el riesgo-beneficio, antes de iniciar el tratamiento con Paracetamol.

Uso pediátrico: Se recomienda respetar las dosis recomendadas 15 mg/Kg.

Interacciones con pruebas de laboratorio: La administración de Paracetamol puede alterar los resultados del dosaje de ácido úrico plasmático por el método del ácido fosfotúngstico y el dosaje de glicemia por el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa.

Mantener fuera del alcance de los niños.

No administrar este medicamento junto con otros medicamentos que contienen Paracetamol, ya que se puede producir una sobredosis. Una sobredosis de Paracetamol es peligrosa y puede causar daño severo sobre el hígado y riñón.

Nunca se debe exceder la dosis máxima indicada de 4 g diarios.

El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol, pueden provocar severo daño hepático.

INTERACCIONES:

Los antiácidos y la comida retrasan y disminuyen la absorción oral de paracetamol. Las fenotiacinas interfieren con el centro termorregulador, con lo que su uso concomitante con el paracetamol puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad por el paracetamol al competir con él, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichas isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significación clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del paracetamol.

Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniácida, la carbamazepina, la fenitoína, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniácida y paracetamol ha ocasionado graves efectos hepatotóxicos en pacientes y estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniácida agrava la hepatotoxicidad del paracetamol. También se conocen casos en los que moderadas dosis de paracetamol fueron hepatotóxicas en pacientes tratados con fenobarbital.

No se recomienda el uso concomitante de paracetamol y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El paracetamol es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando estabilizados con warfarina. Sin embargo el paracetamol también aumenta la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina, aumentando el INR y el riesgo de hemorragias. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción aunque es posible que sea debida a una competencia entre fármacos por los sistemas enzimáticos que los metabolizan. Se recomienda una estrecha vigilancia si se administra paracetamol a pacientes anticoagulados, en particular cuando se usa en dosis grandes (más de 4 g por día) durante más de diez días.

Los pacientes tratados con prilocaina tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.

REACCIONES ADVERSAS

El paracetamol es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por el paracetamol se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días.

En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, anorexia, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia.

Pueden producirse hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días. Los niños tienen menor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, posiblemente debido a su diferente metabolismo.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por paracetamol. También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

El paracetamol puede producir necrosis tubular renal y nefropatía analgésica crónica, caracterizada por nefritis intersticial y necrosis papilar, sobre todo en pacientes tratados con dosis elevadas (> 4 g/día) de forma crónica, o después de una sobredosis. Es muy infrecuente que el fallo renal tenga lugar sin una hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de paracetamol que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos comunicados con el paracetamol son neutropenias, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.

SOBREDOSIS

La intoxicación con Paracetamol es peligrosa y más en los pacientes ancianos y en los niños pequeños (sobredosis terapéutica o intoxicación accidental) en los que puede resultar mortal, por lo que se recomienda concurrir de inmediato al hospital más cercano. Los síntomas que se manifiestan dentro de las 24 horas son: Náuseas, vómitos, sudoración, anorexia, palidez y dolores abdominales.

Las dosis mayores de 10 g en el adulto y de 150 mg/kg en los niños, en una sola toma, provocan citolisis hepática que puede llegar a la necrosis hepática completa e irreversible y que se traducirá en insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica, encefalopatía, que pueden llevar al coma y a la muerte.

Simultáneamente con los síntomas clínicos (12 a 48 horas después de la ingestión) se observa un aumento de las transaminasas, de la LDH y de la bilirrubina y una disminución de la tasa de protrombina.

Tratamiento: Trasladar de inmediato al hospital. Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la evacuación rápida del producto ingerido mediante lavado gástrico. Antes de iniciar el tratamiento extraer sangre para realizar el dosaje de Paracetamol plasmático. El tratamiento comprende la administración lo más precoz posible del antídoto N-acetilcisteína por vía I.V. u oral (preferentemente dentro de las 10 horas de la ingestión de Paracetamol) y tratamiento sintomático.

PRESENTACIÓN:

Envases con X comprimidos.

ALMACENAMIENTO

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C, al abrigo de la luz y mantener fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GESIDOL INFANTIL****Paracetamol****JARABE 120 mg/5 mL**

Cada 5 mL de jarabe contiene:

Paracetamol 120 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Glicerol, sorbitol 70%, povidona K-30, propilenglicol, esencia sabor frutos del bosque, metilparabeno, sucralosa, sacarina de sodio, colorante FD&C Rojo N° 40, hidróxido de sodio, agua purificada.

Cada 100 mL de jarabe contiene:

Paracetamol 2,4 g

Excipientes c.s.

Excipientes: Glicerol, sorbitol 70%, povidona K-30, propilenglicol, esencia sabor frutos del bosque, metilparabeno, sucralosa, sacarina de sodio, colorante FD&C Rojo N° 40, hidróxido de sodio, agua purificada.

II. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Anilidas. Analgésico, antipirético

Código ATC: N02BE01

III. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de estados dolorosos leves a moderados y estados febriles.

Usos clínicos:

Alivio sintomático del dolor leve a moderado.

Recomendado por muchos expertos como analgésico inicial para muchos pacientes; sin embargo, se debe considerar el riesgo que existe de adquirir insuficiencia hepática producto de la sobredosis de paracetamol.

Automedicación en niños ≥ 6 años de edad y adultos para el alivio temporal de dolores menores y dolor asociado con dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de espalda, dolor de artritis menor, resfriado común, dolor de muelas y cólicos menstruales.

Automedicación en lactantes y niños para el alivio temporal de dolores menores y dolor asociado con el resfriado común, gripe, dolor de cabeza, dolor de garganta, inmunizaciones, dolor de muelas, dolores musculares, esguinces y sobreesfuerzo.

Automedicación en combinación fija con aspirina y cafeína para el alivio temporal del dolor leve a moderado asociado con migraña. Esta combinación también se puede usar para el tratamiento de la migraña severa si los ataques anteriores han respondido a analgésicos no opiáceos similares o AINES.

Tratamiento sintomático del dolor asociado a la osteoartritis; considerado un fármaco de elección inicial para el manejo del dolor en pacientes con osteoartritis.

Usado en combinación fija con otros agentes (p. Ej., Clorfenamina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, fenilefrina, pseudoefedrina) para el alivio a corto plazo de dolores menores, dolor de cabeza, fiebre y/u otros síntomas (p. ej., rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón en los ojos, picazón oronasofaríngea, congestión nasal, tos) asociados con la rinitis alérgica estacional (por ejemplo, fiebre del heno), otras alergias de las vías respiratorias superiores o el resfriado común.

Tratamiento del dolor en varias combinaciones con aspirina, cafeína, opiáceos u otros agentes. Uso oral en combinación con un opiáceo (p. ej., codeína, oxicodona) produce un mayor efecto analgésico que el producido solo por paracetamol o por encima de dosis del opiáceo.

Reducción de la fiebre.

Automedicación para reducir la fiebre en lactantes, niños y adultos.

IV. POSOLOGÍA

Administración pediátrica

Para preparaciones líquidas (p. Ej., Solución, suspensión), use el dispositivo de dosificación calibrado provisto por el fabricante para medida de la dosis.

Se pueden usar tabletas de desintegración oral de 80 mg en niños ≥ 2 años de edad.

Comprimidos de 160 mg que se desintegran por vía oral o tabletas convencionales de 325 mg se usan comúnmente en niños ≥ 6 años de edad.

Las tabletas que se desintegran oralmente se deben disolver en la boca o se deben masticar antes de tragar.

En pacientes que no toleran la vía oral, puede aplicarse rectalmente en forma de supositorios, teniendo presente que para la obtención de niveles sanguíneos equivalentes se deben proporcionar dosis mayores.

Se debe recomendar al paciente consultar con su médico en caso de fiebre alta (mayor a 39,5 °C), fiebre persistente por más de 3 días, o fiebre recurrente, ya que tales fiebres pueden indicar enfermedades serias que requieran atención médica.

La FDA recomienda que los farmacéuticos que reciban recetas de preparados de combinación fija que contengan > 325 mg de paracetamol por unidad de dosificación, contactar al prescriptor para discutir el uso de una preparación que contenga ≤325 mg del medicamento por unidad de dosificación.

La dosis en niños debe guiarse por el peso corporal.

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg de peso dividida en dosis de 10 mg/kg hasta un máximo de 6 veces al día o bien, dividida en dosis de 15 mg/kg, administradas hasta un máximo de 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 horas entre dosis

- Dolor y fiebre

La dosis puede administrarse cada 4-6 horas según sea necesario (hasta 6 veces en 24 horas).

Dosis para la automedicación del dolor en niños de hasta 11 años de edad.		
Edad	Peso	Dosis vía oral
<3 meses	2,7-5 Kg	40 mg
4-11 meses	5-8 Kg	80 mg
12-23 meses	8-11 Kg	120 mg
2-3 años	11-16 Kg	160 mg
4-5 años	16-21 Kg	240 mg
6-8 años	22-27 Kg	320 mg
9-10 años	27-32 Kg	400 mg
11 años	33-43 Kg	480 mg

Para la automedicación en niños ≥12 años de edad, 650 mg cada 4-6 horas o 1 g cada 6 horas, según sea necesario. (Ver Límites de prescripción en Dosificación y Administración).

V. LÍMITES DE PRESCRIPCIÓN

Pacientes pediátricos

Dolor

No exceda la dosis diaria recomendada. Para la *automedicación* en niños ≥ 12 años de edad, algunos los fabricantes recomiendan una dosis máxima de 3 g al día.

La *automedicación* no debe exceder los 5 días (en niños de 2 a 11 años de edad) o 10 días (en niños ≥ 12 años de edad).

Fiebre

No exceda la dosis diaria recomendada.

Para la *automedicación* en niños ≥ 12 años de edad, algunos los fabricantes recomiendan una dosis máxima de 3 g al día.

La automedicación no debe exceder los 3 días.

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

La reducción de la dosis diaria total puede estar justificada en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática. (Ver Precauciones Daño Hepático.)

Insuficiencia renal

Pueden justificarse intervalos de dosificación más largos y una dosis diaria total reducida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{Clcr} \leq 30\text{mL/minuto}$).

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al paracetamol o cualquier ingrediente en la formulación.

Insuficiencia hepática grave o hepatopatía grave. También está contraindicado en personas con enfermedad renal grave.

La administración repetida de Paracetamol está contraindicada en pacientes con anemia, enfermedad cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

VII. ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel.

Efectos hepáticos

La ingesta de una sola dosis tóxica o múltiples dosis excesivas puede provocar hepatotoxicidad. Cerca del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. se deben a una sobredosis inadvertida. Luego de una sospecha de sobredosis, evalúe la necesidad del tratamiento con antídoto (acetilcisteína).

Personas sanas que recibieron 4 g diarios por 14 días de Paracetamol vía oral, presentaron aumento de las concentraciones séricas de ALT.

Pacientes que se administran paracetamol IV, presentaron un aumento en las concentraciones de la enzima hepática AST.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, hepatopatía, alcoholismo, desnutrición crónica, hipovolemia severa (p. ej., como resultado de deshidratación o pérdida de sangre) o insuficiencia renal crónica (Cl cr $\leq$ 30 mL/minuto).

Está contraindicado en personas con insuficiencia hepática grave o hepatopatía grave.

Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionadamente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

- Reacciones de sensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad

Por ejemplo, anafilaxia, urticaria, erupción cutánea, prurito, dificultad respiratoria, hinchazón de la cara, boca o garganta informado raramente. Si se producen tales reacciones, suspenda inmediatamente el medicamento.

Sensibilidad al Sulfito

Algunas formulaciones contienen sulfitos, que pueden causar reacciones de tipo alérgico (incluida la anafilaxia que puede llevar a la muerte, o menos severos episodios asmáticos) en ciertos individuos susceptibles.

Reacciones dermatológicas

Reacciones dermatológicas graves y potencialmente fatales (p. Ej., Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada) informada raramente. Puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

A pesar de que los AINES pueden causar reacciones similares, la sensibilidad cruzada con paracetamol no parece ocurrir.

Cuando prescriba este producto, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves.

Discontinuar a la primera aparición de erupción o cualquier otra manifestación de hipersensibilidad.

Uso de múltiples preparaciones que contienen paracetamol.

No use múltiples preparaciones que contengan paracetamol de forma concomitante.

Uso de combinaciones fijas

Cuando se usa en combinación fija con otros agentes (p. Ej., Aspirina, cafeína, clorfenamina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, agonistas opiáceos, fenilefrina, pseudoefedrina), tenga en cuenta las precauciones, precauciones y contraindicaciones asociadas con el (los) agente (s) concomitante (es).

Debido a que muchos medicamentos de venta libre y recetados contienen paracetamol, el uso concomitante de más de una preparación que contenga paracetamol puede tener consecuencias adversas (p. ej., sobredosis de paracetamol). Evite el uso concomitante.

Cuando se usa en combinación fija con un analgésico opiáceo, un aumento en la dosificación de la combinación fija (debido a la tolerancia al opiáceo) puede aumentar el riesgo de sobredosis inadvertida de paracetamol. Para minimizar ese riesgo, la FDA solicitó a los fabricantes que reformularan las preparaciones combinadas para limitar la cantidad de paracetamol a 325 mg por unidad de dosificación.

La FDA recomienda que los médicos dejen de recetar y dispensar medicamentos recetando preparaciones combinadas que contienen >325 mg de paracetamol por unidad de dosificación.

Enmascaramiento de la fiebre

Los efectos antipiréticos pueden enmascarar la presencia de fiebre.

Riesgo de daño hepático severo con el uso de dosis excesivas, con el uso concomitante de múltiples preparaciones que contienen paracetamol, y en aquellos que consumen cantidades sustanciales de alcohol (por ejemplo, ≥ 3 bebidas alcohólicas por día) de forma concomitante.

Poblaciones específicas

El embarazo

Los datos epidemiológicos sobre el uso de paracetamol por vía oral en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de complicaciones de malformaciones congénitas en neonatos expuestos en el útero.

Comúnmente utilizado durante todas las etapas del embarazo para analgesia y antipiresis. Aunque pese que no estaba asociado con riesgo en la descendencia, algunos informes recientes han cuestionado esta evaluación, especialmente con el uso frecuente de la madre o en casos que involucren variabilidad genética.

La FDA revisó datos sobre una posible asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad) en niños y anunció en enero de 2015 que los datos eran inclusivos. Algunos expertos dicen que al igual que con todo uso de drogas durante el embarazo, se debe evitar el uso habitual de paracetamol.

Lactancia

En las dosis recomendadas Paracetamol puede ser administrado durante la lactancia.

Distribuido en leche en pequeñas cantidades después de la administración oral. Los datos indican que aproximadamente el 1-2% de la cantidad la dosis materna diaria es ingerida por el lactante.

Se ha reportado exantema maculopapular en un lactante alimentado con leche materna; erupción resuelta cuando la madre suspendió el uso de paracetamol y reapareció cuando ella reanudó su uso.

Uso pediátrico

Se informó hepatotoxicidad grave y muerte en niños que aparentemente recibieron dosis de paracetamol superiores a lo recomendado (10-15 mg / kg por dosis con un máximo de 5 dosis por día) para niños. Contribuyendo factores que incluyen la interpretación incorrecta de la información de dosificación o la falta de lectura de dicha información, uso de dosificación excesiva debido a la percepción de que los efectos terapéuticos deseados no se habían logrado, y falta de conocimiento sobre la posible toxicidad del paracetamol en dosis excesivas.

Sobredosis inadvertida, posiblemente han resultado en falla hepática y muerte, después de la confusión sobre diferentes concentraciones de paracetamol (p. ej., 80 mg / 0,8 ml, 80 mg / ml, 160 mg/5 mL) contenidas en diversos preparados.

Para minimizar la confusión de dosificación, la FDA recomendó que solo una concentración de líquido de paracetamol estará disponible para el uso de OTC en todos los pacientes pediátricos.

Riesgo de sobredosis y toxicidad (incluida la muerte) en niños <2 años de edad que reciben preparados que contienen antihistamínicos, antitusígenos, expectorantes y descongestionantes nasales solos o en combinación para aliviar los síntomas de Infección del tracto respiratorio. Evidencia limitada de eficacia para estas preparaciones para el resfriado y la tos en este grupo de edad; las dosis apropiadas no establecidas.

La FDA recomienda que los padres y cuidadores cumplan con las instrucciones de dosificación y advertencias en el etiquetado del producto que acompaña a la preparación y consulte a un médico acerca de cualquier inquietud.

Eficacia del paracetamol IV para analgesia y antipiresis no establecida en niños <2 años de edad.

VIII. INTERACCIONES

Fármacos que afectan las enzimas microsomales hepáticas

Los fármacos que inducen o regulan el CYP2E1 pueden alterar el metabolismo del paracetamol y aumentar su potencial hepatotóxico. Importancia clínica no establecida.

Fármacos específicos

FÁRMACO	INTERACCIÓN	COMENTARIOS
Alcohol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol.	Evitar el consumo regular o excesivo de paracetamol con el consumo crónico de alcohol.
Anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína)	Aumenta la transformación de paracetamol a metabolitos hepatotóxicos, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	Limitar la automedicación de paracetamol. No requiere ajuste de dosis.
Anticoagulantes orales	Posible incremento PT.	Importancia clínica cuestionada.
Aspirina	Sin inhibición del efecto antiplaquetario de la aspirina.	
Isoniazida	Posible aumento de riesgo de hepatotoxicidad.	Limitar la automedicación.
Fenotiazina	Posible aumento de riesgo de hipotermia severa.	

Interacciones con pruebas de laboratorio

La administración de Paracetamol puede alterar los resultados de la determinación del ácido úrico plasmático por el método del ácido fosfotúngstico, y la determinación de la glicemia por el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa.

IX. MECANISMO DE ACCIÓN

Derivado no opiáceo sintético de *p*-aminofenol.

Posee acción analgésica y actividad antipirética.

Inhibidor débil y reversible de la ciclooxigenasa-isoforma no específica en dosis de 1 g diario. Efecto inhibidor sobre la ciclooxigenasa-1 es limitado; no inhibe la función plaquetaria.

El paracetamol reduce la fiebre al inhibir la formación y liberación de prostaglandinas en el SNC y mediante la inhibición de pirógenos endógenos en el centro termorregulador hipotalámico.

X. FARMACOCINÉTICA

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

- Absorción

Biodisponibilidad

Se absorbe bien después de la administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima dentro de los 10-60 minutos (preparaciones de liberación convencional) o 60-120 minutos (preparaciones de liberación prolongada).

Absorción pobre o variable después de la administración rectal; variación considerable en las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas; el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es sustancialmente más prolongado que después de la administración oral.

- Distribución

Se distribuye rápidamente a la mayoría de los tejidos del cuerpo excepto la grasa.

Cruza la placenta y se distribuye en la leche materna en pequeñas cantidades.

La unión a proteínas plasmáticas es de 10-25%.

- Metabolismo

Metabolizado principalmente por conjugación de sulfato y glucurónido; pequeñas cantidades (5-10%) oxidadas por CYP-dependiente (principalmente CYP2E1) a un metabolito tóxico, N -acetil - benzoquinoneimina p (NAPQI).

NAPQI se desintoxica por glutatión y eliminado; cualquier metabolito tóxico remanente puede unirse a los hepatocitos y causar necrosis celular.

- Eliminación

Principalmente se excreta en la orina como metabolitos conjugados.

La vida media de eliminación, según informes es de 1,25 – 3 horas.

Poblaciones especiales

Después de dosis tóxicas o en pacientes con daño hepático, la vida media en plasma puede prolongarse.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, los metabolitos conjugados de paracetamol pueden acumularse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GESIDOL INFANTIL****SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES****100 mg/mL****I. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 100 mL de solución de gotas orales contiene:

Paracetamol (acetaminofeno) 10 g

Excipientes c.s.

Excipientes: Macrogol 400, glicerol, metilparabeno, ácido cítrico anhidro para ajuste de pH, sucralosa, esencia de frambuesa líquida, colorante FD&C Rojo N° 40.

Cada 1 mL de solución de gotas orales contiene:

Paracetamol 100 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Macrogol 400, glicerol, metilparabeno, ácido cítrico anhidro para ajuste de pH, sucralosa, esencia de frambuesa líquida, colorante FD&C Rojo N° 40.

1mL = 35 gotas

II. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Anilidas. Analgésico, antipirético

Código ATC: N02BE01

III. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de estados dolorosos y febriles leves a moderados.

IV. POSOLOGÍA

"La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg de peso dividida en dosis de 10 mg/kg hasta un máximo de 6 veces al día o bien, dividida en dosis de 15 mg/kg, administradas hasta un máximo de 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 horas entre dosis".

Posología: La dosis a administrar por kilo de peso corporal en niños, es de 10 a 15 mg por kilo de peso, la que puede ser administrada hasta 4 veces al día, con una dosis máxima diaria de 60 miligramos por kilo de peso, no debiendo sobrepasar las dosis diarias (en 24 horas) siguientes:

Niños de 2 a 4 años: No administrar más de 720 miligramos al día.

- Niños de 4 a 6 años: No administrar más de 960 miligramos al día.

- Niños de 6 a 9 años: No administrar más de 1.260 miligramos al día.

- Niños de 9 a 11 años: No administrar más de 1.740 miligramos al día.

- Niños de 11 a 12 años: No administrar más de 2.160 miligramos al día.

Las dosis en niños menores de 2 años deben ser consultadas al médico.

Advertencias

No administrar por más de cinco días en caso de dolor, por más de tres días en caso de fiebre, o por más de dos días en caso de dolor de garganta, sin consultar al médico. El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.

V. LÍMITES DE PRESCRIPCIÓN

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

La reducción de la dosis diaria total puede estar justificada en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática. (Ver Precauciones Daño Hepático.)

Insuficiencia renal

Pueden justificarse intervalos de dosificación más largos y una dosis diaria total reducida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{Clcr} \leq 30\text{mL/minuto}$).

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al paracetamol o cualquier ingrediente en la formulación.

Insuficiencia hepática grave o hepatopatía grave.

VII. ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

La ingesta de una sola dosis tóxica o múltiples dosis excesivas puede provocar hepatotoxicidad. Cerca del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. se deben a una sobredosis inadvertida. Luego de una sospecha de sobredosis, evalúe la necesidad del tratamiento con antídoto (acetilcisteína).

En un estudio en personas sanas que recibieron 4 g diarios por 14 días de Paracetamol vía oral, presentaron aumento de las concentraciones séricas de ALT.

Según estudio clínico en pacientes que se administran paracetamol IV, presentaron un aumento en las concentraciones de la enzima hepática AST.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, hepatopatía, alcoholismo, desnutrición crónica, hipovolemia severa (p. ej., como resultado de deshidratación o pérdida de sangre) o insuficiencia renal crónica ($Cl_{cr} \leq 30$ mL/minuto).

Está contraindicado en personas con insuficiencia hepática grave o hepatopatía grave.

- Reacciones de sensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad

Por ejemplo, anafilaxia, urticaria, erupción cutánea, prurito, dificultad respiratoria, hinchazón de la cara, boca o garganta informado raramente. Si se producen tales reacciones, suspenda inmediatamente el medicamento.

Sensibilidad al Sulfito

Algunas formulaciones contienen sulfitos, que pueden causar reacciones de tipo alérgico (incluida la anafilaxia que puede llevar a la muerte, o menos severos episodios asmáticos) en ciertos individuos susceptibles.

Reacciones dermatológicas

Reacciones dermatológicas graves y potencialmente fatales (p. Ej., Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada) informada raramente. Puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

A pesar de que los AINES pueden causar reacciones similares, la sensibilidad cruzada con paracetamol no parece ocurrir.

Discontinuar a la primera aparición de erupción o cualquier otra manifestación de hipersensibilidad.

Uso de múltiples preparaciones que contienen paracetamol.

No use múltiples preparaciones que contengan paracetamol de forma concomitante.

Uso de combinaciones fijas

Cuando se usa en combinación fija con otros agentes (p. Ej., Aspirina, cafeína, clorfenamina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, agonistas opiáceos, fenilefrina, pseudoefedrina), tenga en cuenta las precauciones, precauciones y contraindicaciones asociadas con el (los) agente (s) concomitante (es).

Debido a que muchos medicamentos de venta libre y recetados contienen paracetamol, el uso concomitante de más de una preparación que contenga paracetamol puede tener consecuencias adversas (p. ej., sobredosis de paracetamol). Evite el uso concomitante.

Cuando se usa en combinación fija con un analgésico opiáceo, un aumento en la dosificación de la combinación fija (debido a la tolerancia al opiáceo) puede aumentar el riesgo de sobredosis inadvertida de paracetamol. Para minimizar ese riesgo, la FDA solicitó a los fabricantes que reformularan las preparaciones combinadas para limitar la cantidad de paracetamol a 325 mg por unidad de dosificación.

La FDA recomienda que los médicos dejen de recetar y dispensar medicamentos recetando preparaciones combinadas que contienen >325 mg de paracetamol por unidad de dosificación.

Enmascaramiento de la fiebre

Los efectos antipiréticos pueden enmascarar la presencia de fiebre.

Riesgo de daño hepático severo con el uso de dosis excesivas, con el uso concomitante de múltiples preparaciones que contienen paracetamol, y en aquellos que consumen cantidades sustanciales de alcohol (por ejemplo, ≥ 3 bebidas alcohólicas por día) de forma concomitante.

Poblaciones específicas

El embarazo

Los datos epidemiológicos sobre el uso de paracetamol por vía oral en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de complicaciones de malformaciones congénitas en neonatos expuestos en el útero.

Comúnmente utilizado durante todas las etapas del embarazo para analgesia y antipiresis. Aunque pese que no estaba asociado con riesgo en la descendencia, algunos informes recientes han cuestionado esta evaluación, especialmente con el uso frecuente de la madre o en casos que involucren variabilidad genética.

La FDA revisó datos sobre una posible asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad) en niños y anunció en enero de 2015 que los datos eran inclusivos. Algunos expertos dicen que al igual que con todo uso de drogas durante el embarazo, se debe evitar el uso habitual de paracetamol.

Lactancia

Distribuido en leche en pequeñas cantidades después de la administración oral. Los datos indican que aproximadamente el 1-2% de la cantidad la dosis materna diaria es ingerida por el lactante.

Se ha reportado exantema maculopapular en un lactante alimentado con leche materna; erupción resuelta cuando la madre suspendió el uso de paracetamol y reapareció cuando ella reanudó su uso.

Uso pediátrico

Se informó hepatotoxicidad grave y muerte en niños que aparentemente recibieron dosis de paracetamol superiores a lo recomendado (10-15 mg / kg por dosis con un máximo de 5 dosis por día) para niños. Contribuyendo factores que incluyen la interpretación incorrecta de la información de dosificación o la falta de lectura de dicha información, uso de dosificación excesiva debido a la percepción de que los efectos terapéuticos deseados no se habían logrado, y falta de conocimiento sobre la posible toxicidad del paracetamol en dosis excesivas.

Sobredosis inadvertida, posiblemente han resultado en falla hepática y muerte, después de la confusión sobre diferentes concentraciones de paracetamol (p. ej., 80 mg / 0,8 ml, 80 mg / ml, 160 mg/5 mL) contenidas en diversos preparados.

Para minimizar la confusión de dosificación, la FDA recomendó que solo una concentración de líquido de paracetamol estará disponible para el uso de OTC en todos los pacientes pediátricos.

Riesgo de sobredosis y toxicidad (incluida la muerte) en niños <2 años de edad que reciben preparados que contienen antihistamínicos, antitusígenos, expectorantes y descongestionantes nasales solos o en combinación para aliviar los síntomas de Infección del tracto respiratorio. Evidencia limitada de eficacia para estas preparaciones para el resfriado y la tos en este grupo de edad; las dosis apropiadas no establecidas.

La FDA recomienda que los padres y cuidadores cumplan con las instrucciones de dosificación y advertencias en el etiquetado del producto que acompaña a la preparación y consulte a un médico acerca de cualquier inquietud.

Eficacia del paracetamol IV para analgesia y antipiresis no establecida en niños <2 años de edad.

VIII. INTERACCIONES

Fármacos que afectan las enzimas microsomales hepáticas

Los fármacos que inducen o regulan el CYP2E1 pueden alterar el metabolismo del paracetamol y aumentar su potencial hepatotóxico. Importancia clínica no establecida.

Fármacos específicos

FÁRMACO	INTERACCIÓN	COMENTARIOS
Alcohol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol.	Evitar el consumo regular o excesivo de paracetamol con el consumo crónico de alcohol.
Anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína)	Aumenta la transformación de paracetamol a metabolitos hepatotóxicos, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	Limitar la automedicación de paracetamol. No requiere ajuste de dosis.
Anticoagulantes orales	Posible incremento PT.	Importancia clínica cuestionada.

Aspirina	Sin inhibición del efecto antiplaquetario de la aspirina.	
Isoniazida	Posible aumento de riesgo de hepatotoxicidad.	Limitar la automedicación.
Fenotiazina	Posible aumento de riesgo de hipotermia severa.	

IX. MECANISMO DE ACCIÓN

Derivado no opiáceo sintético de *p*-aminofenol.

Posee acción analgésica y actividad antipirética.

Inhibidor débil y reversible de la ciclooxigenasa-isoforma no específica en dosis de 1 g diario. Efecto inhibidor sobre la ciclooxigenasa-1 es limitado; no inhibe la función plaquetaria.

El paracetamol reduce la fiebre al inhibir la formación y liberación de prostaglandinas en el SNC y mediante la inhibición de pirógenos endógenos en el centro termorregulador hipotalámico.

X. FARMACOCINÉTICA

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

- Absorción

Biodisponibilidad

Se absorbe bien después de la administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima dentro de los 10-60 minutos (preparaciones de liberación convencional) o 60-120 minutos (preparaciones de liberación prolongada).

Absorción pobre o variable después de la administración rectal; variación considerable en las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas; el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es sustancialmente más prolongado que después de la administración oral.

- Distribución

Se distribuye rápidamente a la mayoría de los tejidos del cuerpo excepto la grasa.

Cruza la placenta y se distribuye en la leche materna en pequeñas cantidades.

La unión a proteínas plasmáticas es de 10-25%.

- Metabolismo

Metabolizado principalmente por conjugación de sulfato y glucurónido; pequeñas cantidades (5-10%) oxidadas por CYP-dependiente (principalmente CYP2E1) a un metabolito tóxico, N -acetil - benzoquinoneimina p (NAPQI).

NAPQI se desintoxica por glutatión y eliminado; cualquier metabolito tóxico remanente puede unirse a los hepatocitos y causar necrosis celular.

- Eliminación

Principalmente se excreta en la orina como metabolitos conjugados.

La vida media de eliminación, según informes es de 1,25 – 3 horas.

Poblaciones especiales

Después de dosis tóxicas o en pacientes con daño hepático, la vida media en plasma puede prolongarse.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, los metabolitos conjugados de paracetamol pueden acumularse.