

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apiretal 24 mg/ml suspensión oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de suspensión contiene:

Paracetamol ..... 24 mg.

**Excipientes con efecto conocido:** Sacarosa (0,4 g/ml), parahidroxibenzoato de metilo (E-218) (0,9 mg/ml), parahidroxibenzoato de propilo (E-217) (0,45 mg/ml) y azorrubina (carmoisina) (E-122) (0,25 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral. La suspensión es de color rojo/rosáceo y sabor dulce.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de los estados febriles y del dolor de intensidad leve o moderada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *- 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.

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 es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 o 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 4 horas.

Las dosis para menores de 2 años se establecerán siempre bajo consejo médico.

Para la administración de 15 mg/kg cada 6 horas, la pauta es la del siguiente cuadro donde las dosis pueden repetirse con un intervalo mínimo de 6 horas, sin exceder de un total de 4 tomas en 24 horas.

Peso del niño (edad aproximada)	Dosificación máxima (por toma)/ 6 horas	
2,7 - 5 kg (de 0 a 3 meses):	40 - 75 mg	1,7 - 3 ml

5 - 8 kg (de 4 a 11 meses):	80 - 120 mg	3 - 5,0 ml
Hasta 10,5 kg (de 12 a 23 meses):	120 - 160 mg	5 - 6,5 ml
Hasta 13 kg (de 2 a 3 años):	160 - 195 mg	6,5 - 8 ml
Hasta 18,5 kg (de 4 a 5 años):	195 - 280 mg	8 - 11,5 ml
Hasta 24 kg (de 6 a 8 años):	280 - 360 mg	11,5 - 15 ml
Hasta 32 kg (de 9 a 10 años):	360 - 480 mg	15 - 20 ml

Si a las 3-4 horas de la administración no se obtienen los efectos deseados, se puede adelantar la dosis cada 4 horas, en cuyo caso se administrarán **10 mg/kg**.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

*- Adultos y adolescentes mayores de 15 años:*

La dosis recomendada es de 20 ml a 40ml por toma según necesidad cada 4-6 horas. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. **No se excederá de 120 ml** (3 g de paracetamol) **al día**.

*- Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).*

Deben reducirse las dosis dependiendo del grado de filtración glomerular (no se excederá de 500 mg por toma en adultos y adolescentes) y el intervalo entre dos tomas debe aumentarse según el cuadro siguiente:

<u>Filtración glomerular</u>	<u>Frecuencia de administración</u>
10-50 ml/min	1 dosis cada 6h
<10ml/min	1 dosis cada 8h

*- Pacientes con insuficiencia hepática:*

En caso de insuficiencia hepática debe reducirse la dosis (no se excederá de 2 g/24 horas en adultos y adolescentes) y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4).

*- Población de edad avanzada:*

En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Dosis máximas recomendadas

La dosis total de paracetamol no debe sobrepasar los 80 mg/kg/día para niños con un peso menor de 37 kg, y 3 g al día en adultos y niños con más de 38 kg. (Ver sección 4.9).

Frecuencia de administración

El uso sistemático permite evitar las oscilaciones de dolor o fiebre.

En niños, deben espaciarse con regularidad, **incluyendo la noche**, preferentemente cada 6 horas y manteniendo entre ellas un intervalo mínimo de 4 horas.

Forma de administración

Vía oral.

Utilizar para su dosificación la jeringa para uso oral que se incluye en el estuche, e ingerir la suspensión sola, o bien diluida en agua u otro líquido o incorporada a la leche o papilla.

1. Agitar el envase antes de su utilización.

2. Introducir la jeringa, presionando en el orificio del tapón perforado.
3. Invertir el frasco y retirar la cantidad necesaria con la jeringa dosificadora.
3. Lavar la jeringa dosificadora y tapar bien el frasco después de cada uso.

La toma concomitante de paracetamol y alimentos aumenta el tiempo de absorción de paracetamol 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.

En caso de fiebre alta, o signos de una infección secundaria o persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento. Si los síntomas empeoran o si la fiebre persiste durante más de 3 días o el dolor más de 3 días en niños o 5 días en adultos (2 días para el dolor de garganta), se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

#### Forma de administración

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe administrar paracetamol con precaución, evitando 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).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres 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.

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 solo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámico en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (p. ej. alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de AMDAA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (*ver sección 4.9*).

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol pueden producirse 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.

El paracetamol puede producir hepatotoxicidad, incluso a dosis terapéuticas, después de un corto periodo de tratamiento y en pacientes que no tengan insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica:

Se debe administrar bajo consejo médico a menores de 2 años.

#### Interferencias con pruebas analíticas:

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.

#### **Información importante sobre algunos componentes de apiretal**

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 0,4 g/ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-217).

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina (carmoisina) (E-122). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### **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:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, 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 a dosis inferiores a 2 g/día, se debe considerar como alternativa terapéutica a la administración de salicilatos en pacientes con terapia anticoagulante.
- Alcohol étílico: 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.
- Flucloxacilina: se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado a acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).
- 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.
- Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

##### 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 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 de Apiretal 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

Como en todos medicamentos que contienen paracetamol, las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras.

Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Las frecuencias se definen como: raras ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Malestar.

##### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

##### Trastornos hepatobiliares

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hipoglucemia.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado. Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

##### Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves.

##### Trastornos renales y urinarios

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

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 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 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 de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. 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:

## 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:

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.

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

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 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. 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 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos: Anilidas.*

*Código ATC: N02BE 01.*

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 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.

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 la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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. 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 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). 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.

### Variaciones fisiopatológicas:

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.

## 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 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 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 (ej. 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.

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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**

Sacarosa (0,4 g/ml)  
Goma de tragacanto  
Sacarina sódica  
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218) (0,9 mg/ml)  
Parahidroxibenzoato de propilo (E-217) (0,45 mg/ml)  
Aroma de frambuesa  
Azorrubina (carmosina) (E-122) (0,25 mg/ml)  
Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No se conocen.

### **6.3. Periodo de validez**

El producto es estable, en envases cerrados, durante 5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

La jeringa debe retirarse, limpiarse y secarse después de cada uso.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Se presenta en envase de vidrio, de color topacio conteniendo 120 ml de suspensión, con tapón de rosca de seguridad de polietileno de alta densidad (HDPE), y adaptador de polietileno de baja densidad (LDPE), más jeringa para uso oral (5 ml).

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna en especial.

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**

LABORATORIOS ERN, S.A.  
Perú, 228 - 08020 Barcelona, España

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

56.817

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

Autorización: 01/02/1988 / 01/02/2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025