

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol Winthrop 500 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color blanco, redondos, planos y con los bordes biselados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados.  
Estados febriles.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

- Adultos: administrar 1 comprimido (500 mg) cada 4-6 horas, según necesidad. Si fuera necesario se pueden administrar 2 comprimidos (1 g) cada 6-8 horas.  
No se excederá de 3 g (6 comprimidos) en 24 horas repartidos en varias tomas.
- 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. La edad del niño en función del peso se da a título informativo. También hay que advertir a los padres que el riesgo de sobredosis y de daño hepático grave aumenta cuando se administra concomitantemente más de un medicamento que contenga paracetamol.  
La dosis diaria recomendada de paracetamol es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 ó 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 4 horas.
- Adolescentes mayores de 15 años (y peso superior a 55 kg): seguirán la posología de adultos.
- Adolescentes entre 41 y 55 kg de peso (de 12 a 15 años): 1 comprimido por toma, cada 4-6 horas, según necesidad, hasta un máximo de 5 comprimidos al día.
- Niños (menores de 12 años): consulte a su médico.
- Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4): 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 cada 6h
<10ml/min	500mg cada 8h

- Pacientes con insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert no se excederá de 2 g/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4 de advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Mayores de 65 años: 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%.

Se debe evitar la administración de dosis altas de paracetamol durante periodos prolongados de tiempo ya que se incrementa el riesgo de daño hepático.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días 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 usar más de 2 días seguidos, sin evaluar la situación clínica.

#### Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse con un vaso de líquido, preferentemente agua.

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.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepatocelular grave.

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

- Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.
- Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.
- Se debe administrar el 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 sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- 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 período de tratamiento y en pacientes que no tengan disfunción hepática (ver sección 4.8).
- Se debe tener precaución en pacientes con una sensibilidad subyacente a aspirina y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs).
- Paracetamol Winthrop debe ser utilizado con supervisión médica en pacientes con:
  - Insuficiencia hepatocelular leve a moderada.
  - Insuficiencia renal grave.
  - Alcoholismo crónico incluso si el cese de ingesta de alcohol es reciente.
  - Reservas de glutatión bajas.
  - Deficiencia de Glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa.
  - Síndrome de Gilbert.

#### Población pediátrica

El paracetamol puede ser utilizado en niños, sin embargo no todas las dosis y formas son adecuadas para todos los rangos de edad ni de peso. Se recomienda la utilización de formulaciones pediátricas específicas adaptadas según la edad y el peso.

#### Reacciones cutáneas graves:

Se han notificado reacciones cutáneas amenazantes para la vida, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), con el uso de Paracetamol Winthrop. Se debería informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar de cerca la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas de SJS y NET (p.ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas y lesiones en la mucosa), los pacientes deberán interrumpir inmediatamente el tratamiento con Paracetamol Winthrop y buscar asistencia médica.

#### Evitar el riesgo de sobredosis:

Comprobar que la composición de otros medicamentos administrados simultáneamente no incluya paracetamol.

#### 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.
- Determinación de ácido úrico mediante ácido fosfotungstico.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosoaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### **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.

El riesgo de toxicidad de paracetamol puede incrementarse en pacientes que reciban otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen enzimas microsomales hepáticas, tales como ciertos antiepilépticos (tales como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido conlleva una elevada producción de metabolito hepatotóxico oxidativo de paracetamol. La hepatotoxicidad con este metabolito ocurre si este metabolito excede la capacidad de unión normal del glutatión.

#### Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes

- Anticoagulantes orales (**acenocumarol**, **warfarina**): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la 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. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR (International Normalized Ratio).

El paracetamol puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos antivitaminas K. Debe hacerse un seguimiento para una coagulación apropiada y complicaciones por hemorragias, en los pacientes que tomen paracetamol y medicamentos antivitaminas K.

La coadministración de paracetamol con flucloxacilina puede dar lugar a acidosis metabólica, particularmente en pacientes que presentan factores de riesgo de depleción de glutatión, tales como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico.

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticonvulsivantes (**fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona**): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución 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 intestinal del paracetamol, con posible disminución de su eficacia, por fijación del paracetamol en intestino. En general, tiene que haber un intervalo de más de 2 horas entre la toma de la resina y la toma de paracetamol, si es posible.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

#### 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 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. El paracetamol se excreta en la leche materna pero en cantidades no significativas clínicamente. Este medicamento, a dosis

terapéuticas, se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Paracetamol Winthrop sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $>1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $>1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
  - Muy raras: trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia.
  - Frecuencia no conocida: agranulocitosis, anemia hemolítica en particular en pacientes con una deficiencia subyacente de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, especialmente con la administración prolongada y a altas dosis.
- Trastornos del sistema inmunológico:
  - Frecuencia no conocida: hipersensibilidad como edema de laringe, angioedema y reacciones anafilactoides, incluyendo shock anafiláctico.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
  - Frecuencia no conocida: hipoglucemia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
  - Frecuencia no conocida: broncoespasmo, (ver sección 4.4).
- Trastornos hepatobiliares:
  - Frecuencia no conocida: aumento de transaminasas (ALT y AST), hepatotoxicidad (ictericia). Se puede producir hepatotoxicidad por la ingesta de 1 dosis tóxica o varias tomas de dosis excesivas de paracetamol.  
Hepatitis citolítica, que puede derivar en insuficiencia hepática aguda.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
  - Muy raras: urticaria, exantema, dermatitis alérgica, eritema, erupción cutánea.
  - Frecuencia no conocida: se han notificado reacciones cutáneas graves tales como necrolisis epidérmica tóxica (NET), síndrome Stevens-Johnson (SJS), pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción fija medicamentosa.

- **Trastornos renales y urinarios:** el uso excesivo de analgésicos, incluyendo el paracetamol, puede provocar nefropatía que a su vez puede evolucionar a un cuadro de insuficiencia renal grave, piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### **4.9. Sobredosis**

Las personas mayores, niños pequeños, pacientes con trastornos del hígado, alcohólicos crónicos o con malnutrición crónica, así como pacientes tratados simultáneamente con medicamentos inductores enzimáticos tienen mayor riesgo de intoxicación, incluyendo desenlace fatal.

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.

Náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal generalmente aparecen durante las primeras 24 horas de sobredosis con paracetamol.

La sobredosis de paracetamol puede producir citolisis hepática que puede derivar en insuficiencia hepatocelular, sangrado gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada, coma y muerte.

Un aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción en el nivel de protrombina pueden ocurrir a las 12-48 horas de una sobredosis aguda.

Puede también derivar en pancreatitis, insuficiencia renal aguda y pancitopenia.

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 inferiores a 120 µg/ml o menores 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**

A pesar de la falta de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser remitidos urgentemente al hospital para recibir atención médica inmediata.

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Se recomiendan las determinaciones de la concentración plasmática de paracetamol.

La concentración plasmática de paracetamol debe medirse 4 horas o más después de la ingestión (las concentraciones anteriores no son fiables).

Cuando se sospecha de intoxicación por paracetamol, está indicada la administración intravenosa de donadores del grupo SH como la N-acetilcisteína dentro de las primeras 10 horas después de la ingestión. Aunque la N-acetilcisteína es más eficaz si se administra dentro de este período, todavía puede ofrecer cierto grado de protección si se administra no más tarde de 48 horas después de la ingestión; en este caso, se administra durante más tiempo.

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.- Población pediátrica**

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.



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.

Otras medidas adicionales dependerán de la gravedad, naturaleza y curso de los síntomas clínicos de la intoxicación por paracetamol y deberán seguir los protocolos de cuidados intensivos estándar.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas: paracetamol.

Código ATC: N02BE01

#### **Efectos farmacodinámicos**

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

#### **Mecanismo de acción**

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 es capaz de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

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

Datos de estudios *in vitro* y en animales indican que pequeñas cantidades de paracetamol se metabolizan por el citocromo P<sub>450</sub> a un metabolito intermedio (N- acetil-p-benzoquinonaimina, N-acetilimidoquinona, NAPQI) que posteriormente se metaboliza vía conjugación con glutatión y finalmente se excreta en orina como un ácido mercaptopúrico. Se sugiere que este metabolito intermedio es responsable de la necrosis inducida por paracetamol y que altas dosis de paracetamol puede producir una depleción del glutatión, por lo que se disminuye la inactivación del metabolito tóxico.

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 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.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

- Sorbato de potasio
- Almidón de maíz
- Almidón pregelatinizado de maíz
- Povidona
- Talco
- Ácido esteárico

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

36 meses.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Envases con 20 comprimidos acondicionados en blister PVC/Aluminio .

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Opella Healthcare Spain, S.L.  
C/ Josep Pla, 2  
08019 - Barcelona  
España  
Grupo Sanofi

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

Nº Registro: 57846

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

13/09/1988

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

Septiembre 2021