

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol Stadapharm 500 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 miligramos de paracetamol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, en forma de cápsula marcados con “500” en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático del dolor ocasional leve o moderado y estados febriles en adultos y niños a partir de 12 años (o peso corporal superior a 40 kg).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es:

Adultos y adolescentes mayores de 15 años (y peso superior a 55 Kg):

De 1 a 2 comprimidos 3 veces al día (máximo 6 comprimidos al día) con un vaso grande de agua. Las tomas debe espaciarse al menos 4 horas. Dosis máxima diaria: 3 g/día.

Población pediátrica

En adolescentes a partir de 12 años (o peso superior a 40 Kg): 1 comprimido 4 veces al día con un vaso grande de agua. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. Dosis máxima diaria: 2 g/día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal, la dosis debe reducirse:

<u>Velocidad de filtración glomerular</u>	Dosis
10-50 ml/min	500 mg cada 6 horas
<10 ml/min	500 mg cada 8 horas

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert, la dosis de paracetamol no debe exceder de 2 g/día y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Duración del tratamiento

Si el dolor se mantiene 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 administrar durante más de 2 días, sin evaluar la situación clínica.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben ingerir directamente con un vaso de líquido, preferentemente agua.

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 el paracetamol con precaución en caso de:

- insuficiencia hepatocelular;
- insuficiencia renal grave;
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (que puede provocar anemia hemolítica);
- alcoholismo crónico, ingesta excesiva de bebidas alcohólicas (3 o más bebidas alcohólicas por día);
- anorexia, bulimia, caquexia o desnutrición crónica (reservas de bajo nivel de glutatión hepático);
- deshidratación, hipovolemia;
- uso concomitante de sustancias que inducen enzimas hepáticas (anticonvulsivantes, etc.; ver sección 4.5);
- enfermedad de Gilbert (también conocida como enfermedad de Meulengracht);
- pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, respiratoria, hepática o renal o anemia. En estos casos, la administración debe hacerse bajo vigilancia y solo durante períodos cortos;
- se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásmicas 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;
- a dosis terapéuticas, paracetamol es relativamente no tóxico. Sin embargo, son posibles reacciones cutáneas de tipo alérgico e incluso condiciones anafilácticas.

El uso prolongado de analgésicos, o el uso inadecuado de dosis altas, puede causar dolor de cabeza, y no debe tratarse con dosis mayores del medicamento. La dosis total de paracetamol no debe exceder de 3 g diarios (ver sección 4.9). Para evitar el riesgo de sobredosis, se debe advertir a los pacientes que eviten el uso simultáneo de otros medicamentos que contengan paracetamol, como los medicamentos para el resfriado o la gripe.

La administración de dosis de paracetamol superiores a las recomendadas implica un riesgo de lesión hepática muy grave. Los síntomas clínicos de daño hepático generalmente se observan por primera vez 1 a 2 días después de una sobredosis. Los máximos síntomas de daño hepático generalmente se observan después de 3 a 4 días. El tratamiento con antidotos se debe administrar lo antes posible. En caso de sobredosis accidental, busque atención médica de inmediato (ver sección 4.9).

Interacciones con pruebas de laboratorio

La administración de paracetamol puede interferir con los análisis de ácido úrico en sangre usando el método del ácido fosfotúngico y con las pruebas de glucosa en sangre usando el método de glucosa oxidasa-peroxidasa.

Paracetamol Stadapharm contiene sodio (almidón glicolato sódico de patata (Tipo A)).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; 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 interactuar con otros medicamentos que utilicen sus 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, barbitúricos, carbamazepina, isoniazida, rifampicina, ciertos anticonvulsivantes, etanol, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Interacciones que afectan a paracetamol

Fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona

La administración concomitante de estos anticonvulsivantes puede reducir la efectividad del paracetamol e incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. Se deben evitar las dosis altas y/o crónicas de paracetamol. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de hepatotoxicidad.

Alcohol etílico

Potenciación de la toxicidad de paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados de paracetamol.

Propranolol

Incremento en los niveles plasmáticos de paracetamol, debido a la posible inhibición de su metabolismo hepático.

Probenecid

Al inhibir su conjugación con ácido glucurónico causa una reducción de casi 2 veces en el aclaramiento de paracetamol. Se debe considerar la reducción de la dosis de paracetamol cuando se administra un tratamiento concomitante con probenecid.

Rifampicina

La combinación de paracetamol y rifampicina puede causar o agravar el daño hepático.

Isoniazida

Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible aumento de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Salicilamida

Puede prolongar la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de paracetamol.

Resinas de intercambio iónico

La colestiramina reduce la absorción de paracetamol. Para evitarlo, el paracetamol debe administrarse una hora antes o 4 horas después de la resina.

Cuando se administra paracetamol simultáneamente con agentes que causan un retraso en el vaciamiento gástrico, p. ej. propantelina, la absorción y el inicio de acción del paracetamol pueden retrasarse.

Metoclopramida y domperidona

La ingestión simultánea de medicamentos que causan la aceleración del vaciamiento gástrico, p. ej. metoclopramida y domperidona, aumentan la absorción y anticipan el inicio de la acción del paracetamol. Sin embargo, no es necesario evitar su uso concomitante.

Interacciones que afectan a otros medicamentos

Anticoagulantes orales

El paracetamol puede aumentar los efectos de los anticoagulantes orales al inhibir la síntesis hepática de los factores de coagulación. El uso prolongado de este medicamento en pacientes tratados con anticoagulantes orales debe realizarse sólo bajo supervisión médica. Se ha observado que los efectos de la warfarina aumentan con dosis altas continuadas de paracetamol.

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.

Lamotrigina

Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Cloranfenicol

La administración simultánea de paracetamol y cloranfenicol puede retrasar notablemente la excreción de cloranfenicol, aumentando sus concentraciones plasmáticas y causando un mayor riesgo de toxicidad.

Zidovudina (AZT)

La administración concomitante de paracetamol y AZT puede aumentar la incidencia de neutropenia o empeorarla. Paracetamol solo debe tomarse simultáneamente con AZT si así lo recomienda un médico.

No se debe tomar paracetamol en combinación con otros medicamentos que contengan paracetamol, salicilatos u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La experiencia clínica con paracetamol durante el embarazo y la lactancia es limitada.

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. Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Fertilidad

Fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con paracetamol puede observarse como efectos secundarios somnolencia leve y mareos.

4.8 Reacciones adversas

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se enumeran según orden decreciente de frecuencia: 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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, erupción cutánea, urticaria, sudoración, náuseas, disminución de la presión arterial, shock anafiláctico).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: hipoglucemia.

Trastornos vasculares

Raras: hipotensión.

Trastornos hepatobiliares

Raras: niveles aumentados de transaminasas.

Muy raras: hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: se han notificado casos de reacciones cutáneas graves.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: piuria estéril (orina turbia), efectos adversos renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: malestar.

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

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 la aparición de algunos posibles síntomas mortales se retrasa 24 horas. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Así mismo, 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 protombina.
- FASE III (72 - 96 horas): pico de hepatotoxicidad; puede aparecer valores de 20.000 para la AST.
- FASE IV (7 - 8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica, en una sola toma, es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20 -25 g son potencialmente mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 microgramos/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión se han asociado con el daño hepático producido en el 90 % de los pacientes. Este comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son superiores a 120 microgramos/ml o mayores de 30 microgramos/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden 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, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: N-acetilcisteína que se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral.

Vía intravenosa

Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía I.V. durante un periodo de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

1. Adultos

- Dosis de ataque

150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH 6,5) lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

- Dosis de mantenimiento

- a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5 % en infusión lenta durante 4 horas.
- b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

2. Niños

El volumen de la disolución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. 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 indetectables y se observe la recuperación de los niveles de transaminasas y otros marcadores pronósticos (p. ej., creatinina, lactato, pH, protrombina/INT, fosfato).

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Vía oral

Es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. 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 en agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

No se ha establecido el mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol. El mecanismo de acción implica acciones a nivel del sistema Nervioso Central y a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Por vía oral la biodisponibilidad del paracetamol es del 75-85%. Se absorbe amplia y rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas.

Distribución

El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10 %. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 gramos. 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.

Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Eliminación

Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños).

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

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

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 (p.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.

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

Carboximetilalmidón sódico de patata tipo A
Povidona
Almidón de maíz pregelatinizado
Ácido esteárico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 20 comprimidos acondicionados en blíster de PVC transparente-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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).