

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol Alter 650 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 650 mg de paracetamol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, biconvexos, ranurados y de color blanco.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático del dolor ocasional de intensidad leve o moderada y estados febriles.

Este medicamento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años (peso corporal superior a 50 kg).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos y adolescentes mayores de 15 años (peso superior a 50 kg)*

Administrar 1 comprimido cada 4-6 horas, según necesidad.

Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas.

Posología máxima: no se excederá de 4 g de paracetamol (6 comprimidos de 650 mg) en 24 horas.

*Poblaciones especiales:*

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular	DOSIS
10-50 ml/min	500 mg cada 6 h
< 10 ml/min	500 mg cada 8 h

La dosis recomendada por toma en estos pacientes es de medio comprimido (325 mg de paracetamol) cada 6-8 horas.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g (3 comprimidos) en 24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4).

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol repartidos en varias tomas.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

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

La toma concomitante de paracetamol y alimentos retrasa la 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 principio activo (paracetamol) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Paracetamol se debe administrar con precaución en caso de:

- Insuficiencia hepatocelular.
- Insuficiencia renal grave.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (que puede provocar anemia hemolítica).
- Alcoholismo crónico, ingestión excesiva de bebidas alcohólicas (3 o más bebidas alcohólicas al día).
- Anorexia, bulimia, caquexia o desnutrición crónica (reservas hepáticas bajas de glutatión).
- Deshidratación, hipovolemia.
- Uso concomitante de sustancias que inducen las enzimas hepáticas (anticonvulsivos, 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 realizarse bajo vigilancia y solo por períodos cortos.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina (ácido acetilsalicílico), ya que se han descrito reacciones broncoespásticas leves con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se ha notificado en una minoría de estos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- A dosis terapéuticas, el paracetamol es relativamente atóxico. Sin embargo, son posibles reacciones cutáneas de tipo alérgico e incluso reacciones anafilácticas.
- Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

El uso prolongado de analgésicos o el uso inadecuado de dosis altas, pueden causar dolor de cabeza, que no debe tratarse con dosis mayores del medicamento.

La administración de dosis de paracetamol superiores a las recomendadas implica un riesgo de daño hepático muy grave. Los síntomas clínicos de daño hepático generalmente se observan por primera vez 1 a 2 días después de la sobredosis. Los síntomas máximos de daño hepático generalmente se observan después de 3 a 4 días. El tratamiento con el antídoto debe administrarse lo antes posible.

En caso de sobredosis accidental, busque atención médica inmediatamente (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 fosfotúngstico y con las pruebas de glucosa en sangre usando el método de glucosa oxidasa-peroxidasa.

.

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

El paracetamol se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que puede interactuar 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:

- **Etanol**: potencia la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina)**: posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la relevancia clínica aparentemente insignificante de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera el analgésico alternativo terapéutico a los salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con un control regular del INR.
- **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.
- **Isoniazida**: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina**: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona**: aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid**: incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos
- **Propranolol**: aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina)**: disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Salicilamida**: puede prolongar la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del paracetamol.
- **Zidovudina (AZT)**: la administración concomitante de paracetamol y AZT puede aumentar o empeorar la incidencia de neutropenia. El paracetamol solo debe tomarse junto con AZT si lo recomienda un médico.

- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con **flucloxacilina**, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

#### 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 notificado 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

No se conocen efectos perjudiciales sobre la fertilidad con el uso normal de paracetamol.

#### 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. No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### **a. Informe del perfil de seguridad**

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

##### **b. Lista tabulada de reacciones adversas**

<b>Frecuencia</b>	<b>Órgano / Sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Trastornos vasculares	Hipotensión
	Trastornos hepatobiliares	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar
Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se han notificado reacciones cutáneas graves
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico

#### 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, 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. 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 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 mortales. 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 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 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, preferentemente dentro de 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:

#### **I) Adultos**

##### 1. Dosis de carga

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.

##### 2. 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.

#### **II) Niños**

Para 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 (creatinina, lactato, pH, protrombina/INR, 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 perfusión.

#### Vía oral:

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

#### **ADULTOS**

La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis inicial de 140 mg/kg de peso corporal.
- 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis 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.

El *paracetamol* es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

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

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

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE<sub>1</sub> en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es de 75-85%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%.

#### Biotransformación

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.

#### Eliminación

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. Poblaciones especiales:

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 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.

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**

Almidón pregelatinizado de maíz

Ácido esteárico

Povidona

Crospovidona

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

### **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**

Envases con 40 comprimidos acondicionados en blíster de PVC/PVDC-Aluminio.

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

Ninguna 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 Alter S.A.  
C/ Mateo Inurria 30  
28036 Madrid  
España

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

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

Abril 2022

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