DOZIC®

PARACETAMOL
1 g
Comprimidos – Vía Oral

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Profesional

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

Paracetamol CD 90%	1112 mg
Equivalente a Paracetamol	1000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Analgésico y antipirético

Código ATC: N02BE 01

INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada y estados febriles.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

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.

Efectos farmacodinámicos:

Se cree que 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, paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

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_1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Farmacocinética:

Absorción:
Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es de 75-85%.

La absorción del paracetamol es rápida y completa. La concentración plasmática máxima se alcanza en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas.

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.

Distribución:
El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%.

Metabolismo:
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. Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%).

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:
Paracetamol es eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su vida media de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:
En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación de 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 vida media de eliminación de paracetamol.

Datos preclínicos sobre seguridad:

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, paracetamol causa metahemoglobinemia y hemolisis 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 (por ejemplo, 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:
1 comprimido (1g de paracetamol) de 3 a 4 veces al día.

Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas.

No se excederá de 4 g (4 comprimidos) en 24 horas.

Posología en 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 6h
< 10ml/min	500mg cada 8h

Debido a la dosis, este medicamento no está indicado para este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:
En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

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

Forma de administración:

Vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS:

Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción grave 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 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 ligeras reacciones de broncoespasmo con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación.

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir 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.

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.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o, empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Cuando se requiera la administración de dosis inferiores a 1 g de paracetamol por toma se deberán emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

PRECAUCIONES:

Interacciones:

Paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

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

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):
Disminución de la biodisponibilidad de paracetamol, así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos de asa:
Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que 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 administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver advertencias).

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 de 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:
Propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación de paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción de paracetamol.

Rifampicina:
Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina):
Disminución en la absorción de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación de paracetamol en intestino.

Interferencias con pruebas analíticas:
Paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

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.

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.

REACCIONES ADVERSAS:

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.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se presentan en la tabla ordenadas por sistema y 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)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hipoglucemia
Trastornos hepatobiliares	Raras	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
	Muy raras	Hepatotoxicidad (ictericia)
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver advertencias)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Se han notificado reacciones cutáneas graves.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática y pancreatitis. 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 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 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 mayores 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, 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:

I) Adultos

1. 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.

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

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 4 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 20 µg/ml y se observe la recuperación de los niveles de transaminasas y otros marcadores pronósticos.

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.

I) 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, jugo 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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO Ó COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10 y 20 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PAR_1000_CO_PROSP_AEMPS_ADIUM_05
Última revisión local: Marzo/2023

Importa y representa: Adium Pharma S.A.
Distribución exclusiva: Adium Uruguay S.A.

343512C