Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7125

BUENOS AIRES, 17 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015879-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN GESIC / DICLOFENAC - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg – 300 mg, aprobada por Certificado Nº 52.191.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 106 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN GESIC / DICLOFENAC - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg – 300 mg, aprobada por Certificado N° 52.191 y Disposición N° 2780/05, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 10 a 54.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2780/05 los prospectos autorizados por las fojas 10 a 24, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.191 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015879-11-6

DISPOSICIÓN Nº 7125

nc

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...7125... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.191 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXTRAN GESIC / DICLOFENAC - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg – 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2780/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004423-05-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 2780/05.-	Prospectos de fs. 10 a 54, corresponde desglosar de fs. 10 a 24.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., Titular del Certificado de

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 52.191 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 17 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-015879-11-6

DISPOSICIÓN Nº 7125

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

7125

N.M.A.T FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXTRAN GESIC
DICLOFENAC
PARACETAMOL
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula
Cada comprimido recubierto de DOXTRAN GESIC, contiene:
Diclofenac potásico 50 mg; Paracetamol 300 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 46,65 mg, lactosa hidratada 96,35 mg, glicolato de almidón sódico 11,00 mg, polivinilpirrolidona 8,25 mg, estearato de magnesio 4,40 mg, polietilenglicol 1,93 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 11,56 mg, colorante FD&C rojo N-40 laca alumínica 2,31 mg, dióxido de titanio 0,72 mg.

Acción terapéutica
Antiinflamatorio, analgésico y antipirético.
Código ATC: M01AB55.

Indicaciones
Tratamiento sintomático de corta duración en periartritis escápulo-humeral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en los que no haya sido efectivo el tratamiento con monodrogas.

Propiedades farmacológicas
Acción farmacológica
Diclofenac
Estos comprimidos contienen la sal potásica de diclofenac, un componente no esteroide con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas marcadas y clínicamente comprobables.
El diclofenac es un potente inhibidor de la biosíntesis de prostaglandina y un modulador de la captación y la liberación del ácido araquidónico.
Diclofenac potásico comprimidos tiene un comienzo de acción rápido y, por lo tanto, es adecuado para el tratamiento de los episodios agudos de dolor e inflamación.
En las crisis de jaqueca, diclofenac potásico ha demostrado ser eficaz para aliviar la cefalea y las náuseas que la acompañan.
In vitro, el diclofenac no inhibe la biosíntesis de proteoglucanos en el cartílago en concentraciones equivalentes a las concentraciones alcanzadas en los seres humanos.
Paracetamol
El paracetamol posee efectos analgésicos, antipiréticos y un efecto antiinflamatorio muy débil. Bloquea periféricamente los impulsos del dolor a través de la inhibición reversible de la ciclooxigenasa, enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas. La acción antipirética se debe a la inhibición de prostaglandinas a nivel del centro termorregulador situado en el hipotálamo.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica (MP 15571)
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

Farmacocinética

Diclofenac

Absorción

El diclofenac se absorbe rápida y completamente. El consumo de alimentos no afecta la absorción.

La concentración plasmática máxima tras recibir un comprimido de 50 mg fue de 3,9 μmol/l después de 20 a 60 minutos. Las concentraciones plasmáticas muestran una relación lineal con respecto al tamaño de la dosis.

El diclofenac sufre un metabolismo de primer paso y es ampliamente metabolizado.

Distribución

El diclofenac se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99,7%), principalmente, a la albúmina (99,4%).

Metabolismo

La biotransformación del diclofenac implica, en parte, la glucuronidación de la molécula intacta, pero, principalmente, la hidroxilación simple y múltiple seguida de glucuronidación.

Eliminación

La depuración sistémica total del diclofenac en plasma es de 263 ± 56 ml/min (media ± desvío estándar).

La vida media terminal en plasma es de 1 a 2 horas.

La administración oral repetida de diclofenac potásico durante 8 días en dosis diarias de 50 mg tres veces al día no produce acumulación de diclofenac en el plasma.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de metabolitos, y menos del 1%, como sustancia intacta. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis, en las heces.

Características en grupos especiales de pacientes

La edad del paciente no afecta la absorción, el metabolismo ni la excreción del diclofenac. En los pacientes que sufren insuficiencia renal, no se puede inferir acumulación del principio activo intacto a partir de la cinética de una única dosis cuando se aplica el esquema de dosis habitual. En circunstancias en que el clearance de creatinina es inferior a 10 ml/min., las concentraciones plasmáticas teóricas en equilibrio de los metabolitos son aproximadamente cuatro veces superiores a las de los sujetos normales. No obstante, los metabolitos se depuran finalmente a través de la bilis.

En presencia de una insuficiencia hepática (hepatitis crónica, cirrosis no descompensada), la cinética y el metabolismo son los mismos para los pacientes que no padecen hepatopatía.

Paracetamol

Absorción

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.

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

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%).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

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

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

Posología y modo de administración

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente.

Como posología de orientación se sugiere:

Adultos y niños mayores de 12 años: dosis habitual: 1 comprimido de DOXTRAN GESIC cada 8 ó 12 horas. Dosis máxima: 3 comprimidos de DOXTRAN GESIC por día, repartidos en 2-3 tomas (cada 12 - 8 horas).

Los comprimidos pueden ingerirse indistintamente antes o después de comidas ligeras, preferentemente con un vaso completo de agua u otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad y el grado de absorción de las sustancias activas. La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

En pacientes con peso menor a los 60 kg o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis diaria máxima total debe reducirse. La experiencia con otros AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) ha mostrado que, al iniciar la terapéutica con dosis máximas en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad conocida a los efectos de los AINEs, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

Contraindicaciones

Diclofenac

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Perforación, úlcera o sangrado activo, gástrico o intestinal.

Antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal relacionados con un tratamiento anterior con AINEs.

Antecedentes de úlcera/hemorragia péptica recurrente o úlcera/hemorragia péptica recurrente activa (dos o más episodios claros de úlcera o sangrado comprobado).

Uso durante el último trimestre del embarazo (consultar la sección: *Advertencias y precauciones, Embarazo, Lactancia*).

Insuficiencias hepática, renal o cardíaca graves.

Al igual que otros AINEs, el diclofenac también está contraindicado en los pacientes en quienes el ibuprofeno, el ácido acetilsalicílico u otros AINEs provocan ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda.

Paracetamol

Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepatocelular grave.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

Advertencias y precauciones

Diclofenac

General

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la mínima dosis eficaz durante el período más breve posible para suprimir los síntomas (consultar la sección: *Posología y modo de administración*).

En especial, se recomienda utilizar la mínima dosis eficaz en pacientes ancianos débiles o en los que tienen un bajo peso corporal (consultar la sección: *Posología y modo de administración*).

Al igual que con otros AINEs, incluido el diclofenac, también se pueden producir reacciones alérgicas, entre ellas, reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido una exposición anterior al fármaco (consultar la sección: *Reacciones adversas*).

Al igual que otros AINEs, el diclofenac puede enmascarar los signos y los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Efectos gastrointestinales:

Se han informado casos de perforación, úlcera o sangrado (hematemesis, melena) gastrointestinales potencialmente mortales con todos los AINEs, incluido el diclofenac, que pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y pueden manifestarse con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de episodios gastrointestinales (GI) graves. Generalmente, tienen consecuencias más graves en los ancianos. Si se observa sangrado o úlcera gastrointestinal en pacientes que reciben diclofenac, el tratamiento con el fármaco se debe interrumpir.

Al igual que con todos los AINEs, incluido el diclofenac, se debe realizar un control médico riguroso y se debe ser especialmente cauto cuando se les receta diclofenac a pacientes con síntomas indicativos de trastornos GI o con antecedentes sugestivos de úlceras, sangrado o perforación gástrica o intestinal (consultar la sección: *Reacciones adversas*). El riesgo de sangrado, úlcera o perforación GI es mayor cuanto mayor es la dosis de los AINEs, incluido el diclofenac, en pacientes con antecedentes de úlcera, particularmente, si se complica con hemorragia o perforación.

Los ancianos presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente, sangrado y perforación gastrointestinales potencialmente mortales (consultar la sección: *Posología y modo de administración*).

Para reducir el riesgo de toxicidad GI en pacientes con antecedentes de úlcera (especialmente, los casos que presentan complicaciones de hemorragia o perforación) y en los ancianos, el tratamiento se debe iniciar y mantener con la mínima dosis eficaz.

Para estos pacientes, se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento combinado con fármacos protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para los pacientes que requieren el uso concomitante de medicamentos que contienen una baja dosis de ácido acetilsalicílico (AAS/aspirina) o que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales. (Consultar la sección: *Interacciones medicamentosas*).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, particularmente, los ancianos, deben informar cualquier síntoma abdominal no habitual (en especial, el sangrado GI).

Se recomienda ser cauto con los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlcera o sangrado, como los corticoides sistémicos, los anticoagulantes (por ejemplo, la warfarina), los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o los antiplaquetarios (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico) (consultar la sección: *Interacciones medicamentosas*).

Se debe realizar un control médico riguroso y se debe tener precaución con los pacientes que presentan colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que estas afecciones pueden empeorar (consultar la sección: *Reacciones adversas*).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

Efectos hepáticos:
Se debe realizar un control médico riguroso cuando se les receta diclofenac potásico a pacientes con insuficiencia hepática, dado que esta afección puede empeorar.
Al igual que con otros AINEs, incluido el diclofenac, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante un tratamiento prolongado con diclofenac, se recomienda controlar regularmente la función hepática, como medida preventiva.
Si persisten o empeoran los resultados anómalos de las pruebas de función hepática, si se desarrollan signos o síntomas clínicos que coincidan con hepatopatía o si se producen otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), se debe interrumpir el tratamiento con diclofenac potásico.
Cuando se administra diclofenac, puede aparecer hepatitis sin síntomas prodrómicos.
Se debe tener precaución cuando se utiliza diclofenac en pacientes con porfiria hepática, ya que se puede desencadenar una crisis.
Efectos renales:
Debido a que se han informado retención de líquido y edema asociados con el tratamiento con AINEs, incluido el diclofenac, se debe ser especialmente cauto en los pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática, en los que presentan antecedentes de hipertensión arterial, en los ancianos, en los que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o con medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal, y en los que presentan una considerable disminución del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una cirugía mayor (consultar la sección: *Contraindicaciones*). Cuando se utiliza diclofenac en casos como los que se mencionan anteriormente, se recomienda controlar la función renal, como medida preventiva. Cuando se interrumpe el tratamiento, el paciente se recupera y vuelve al estado previo al tratamiento.
Efectos cutáneos:
Muy raramente se han informado reacciones cutáneas graves, algunas mortales, entre ellas, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el diclofenac potásico (consultar la sección: *Reacciones adversas*). Los pacientes parecen presentar más riesgo de manifestar estas reacciones al comienzo del tratamiento. El comienzo de la reacción ocurre, en la mayoría de los casos, en el transcurso del primer mes de tratamiento. El uso de diclofenac potásico se debe interrumpir ante la primera manifestación de exantema, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo:
Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos mixtos del tejido conectivo pueden presentar mayor riesgo de padecer meningitis aséptica (consultar la sección: *Reacciones adversas*).
Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:
Para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada se requieren recomendaciones y controles adecuados, ya que se han informado retención de líquido y edema asociados con el tratamiento con AINEs, entre ellos, el diclofenac.
Los datos de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenac, particularmente, en dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos prolongados se puede asociar con un pequeño aumento en el riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o apoplejía).
Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica confirmada, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solamente deben tratarse con diclofenac después de considerarlo cuidadosamente. Antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes que presentan factores de riesgo de episodios cardiovasculares (por

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 15 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), se debe tener la misma consideración.

Efectos hematológicos:

Durante el tratamiento prolongado con diclofenac, al igual que con otros AINEs, se recomienda un control hematológico.

Diclofenac potásico puede inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria (consultar sobre los anticoagulantes en la sección: *Interacciones medicamentosas*). Los pacientes con defectos de la hemostasia, diátesis hemorrágica o anomalías hematológicas deben ser estrechamente controlados.

Asma preexistente:

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente, si se relacionan con síntomas similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones a los AINEs, como el empeoramiento del asma (lo que se conoce como intolerancia a los analgésicos/síndrome de asma por analgésicos), la urticaria o el edema de Quincke son más frecuentes que en otros pacientes. Por lo tanto, se recomienda tener especial precaución en dichos pacientes (preparación ante casos de emergencia). Esto es aplicable también para los pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, los que presentan reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Al igual que otros fármacos que inhiben la actividad de la prostaglandina sintetasa, el diclofenac y otros AINEs pueden precipitar un broncoespasmo si se administran a pacientes que sufren de asma bronquial o tienen antecedentes de esta afección.

Fertilidad femenina:

El uso de diclofenac potásico puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda para las mujeres que están intentando concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que se están realizando estudios de infertilidad, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con diclofenac potásico (consultar la sección: *Advertencias y precauciones, Embarazo, Lactancia*).

Paracetamol

Advertencias

Las dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible (ver sección: *Sobredosis*).

Para evitar el riesgo de sobredosificación, comprobar la ausencia de paracetamol en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.

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

Precaución

Paracetamol deberá utilizarse con precaución en el caso de:

- Insuficiencia hepatocelular.
- Alcoholismo crónico.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina ≤ 10 ml/min).
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardiaca grave.
- Afecciones pulmonares.
- Anemia.

En niños tratados con 60 mg/kg/día de paracetamol, la asociación con otro antipirético sólo está justificada en casos de ineficacia.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.
María Victoria [illegible]
Co-Directora Técnica M.N. 15[illegible]
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 16 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

En caso de fiebre alta, o signos de una infección secundaria o persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento.
Si el dolor se mantiene durante más de 3 días en niños ó 5 días en adultos (2 días para el dolor de garganta) o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.
Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

Interacciones medicamentosas
Diclofenac
Las siguientes interacciones incluyen las observadas con diclofenac potásico comprimidos y/u otras formas farmacéuticas en las que se presenta el diclofenac.
Litio: si se utiliza concomitantemente, diclofenac potásico puede aumentar las concentraciones plasmáticas del litio. Se recomienda el control de los niveles séricos del litio.
Digoxina: si se utiliza concomitantemente, diclofenac potásico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de la digoxina.
Diuréticos y antihipertensivos: al igual que otros AINEs, el uso concomitante de diclofenac potásico con diuréticos y antihipertensivos (por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]) puede causar una disminución de su efecto antihipertensivo por medio de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.
Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución, y los pacientes, especialmente, los ancianos deben controlarse la presión arterial periódicamente. Los pacientes se deben mantener bien hidratados y se debe considerar la posibilidad de controlar la función renal periódicamente después de comenzar el tratamiento concomitante, en especial, en relación con los diuréticos y los inhibidores de la ECA, debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio se puede asociar con un aumento en los niveles séricos de potasio que, por lo tanto, se deben controlar con frecuencia.
Anticoagulantes y antiplaquetarios: se recomienda precaución, ya que la administración concomitante puede aumentar el riesgo de sangrado. Si bien las investigaciones clínicas no parecen indicar que diclofenac potásico influya en el efecto de los anticoagulantes, se han informado casos aislados de un aumento en el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben diclofenac y anticoagulantes concomitantemente. Por lo tanto, para estar seguro de que no se necesita ningún cambio en la dosis de anticoagulantes, se debe realizar un control estrecho de dichos pacientes. Al igual que con otros AINEs, el diclofenac en dosis altas puede inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria.
Otros AINEs, entre ellos, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, y los corticoides: la coadministración de diclofenac con otros corticoides o AINEs sistémicos puede aumentar el riesgo de sangrado o úlcera gastrointestinal. Se debe evitar el uso concomitante de dos o más AINEs.
Antidiabéticos: los estudios clínicos han demostrado que diclofenac potásico se puede administrar junto con antidiabéticos orales sin influir sobre su efecto clínico. No obstante, se han informado casos aislados de efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos que requieren ajustes en la dosis de los antidiabéticos durante el tratamiento con diclofenac. Por este motivo, se recomienda controlar el nivel de glucosa en sangre, como medida preventiva, durante el tratamiento concomitante.
Metotrexato: el diclofenac puede inhibir la depuración tubular renal del metotrexato, lo que puede aumentar los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando los AINEs, incluido el diclofenac, se administran menos de 24 horas antes del tratamiento con metotrexato, ya que las

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / M.P. 15571
APODERADA

concentraciones de metotrexato en la sangre pueden aumentar y lo mismo puede suceder con la toxicidad de esta sustancia. Se han informado casos de toxicidad grave cuando se administran metotrexato y AINEs, incluido el diclofenac, dentro de un intervalo de 24 horas. Esta interacción se produce debido a la acumulación de metotrexato secundaria al deterioro de la excreción renal en presencia de AINEs.
Ciclosporina: el diclofenac, al igual que otros AINEs, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por lo tanto, se debe administrar en dosis más bajas que las que se utilizarían en pacientes que no reciben ciclosporina.
Tacrolimus: cuando los AINEs se administran con tacrolimus, puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Esto se puede producir debido a los efectos antiprostaglandínicos renales de los AINEs y del inhibidor de la calcineurina.
Quinolonas: se pueden producir convulsiones debido a una interacción entre las quinolonas y los AINEs. Esto puede ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de epilepsia o convulsiones. Por lo tanto, se debe ser cauto cuando se considera la posibilidad de utilizar una quinolona en pacientes que ya reciben AINEs.
Fenitoína: cuando se utiliza fenitoína concomitantemente con diclofenac, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína, debido a un aumento previsto en la exposición a la fenitoína.
Colestipol y colestiramina: estos fármacos pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción del diclofenac. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenac al menos una hora antes de la administración de colestipol/colestiramina o entre 4 y 6 horas después de la administración de estos fármacos.
Glucósidos cardíacos: el uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs puede empeorar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos.
Mifepristona: no se deben utilizar AINEs durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir el efecto de la mifepristona.
Inhibidores potentes de la CYP2C9: se recomienda precaución cuando se receta diclofenac con inhibidores potentes de la CYP2C9 (como sulfinpirazona y voriconazol), lo que puede tener como resultado un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas de diclofenac y en la exposición a este fármaco, debido a la inhibición del metabolismo del diclofenac.

Paracetamol
El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.
Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:
Alcohol etílico: potenciación de 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 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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
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.
Carbón activado: disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis.
Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
Isoniazida: disminución del clearance 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 vida media 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.
Rifampicina: aumento del clearance de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
Zidovudina: aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Interferencias con pruebas de laboratorio
Paracetamol
El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:
- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Mg. Victoria Carrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Diclofenac

Fertilidad femenina

Al igual que con otros AINEs, el uso de diclofenac puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda para las mujeres que están intentando concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que se están realizando estudios de infertilidad, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con diclofenac.

Paracetamol

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo del paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos.

Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (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.

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.

Embarazo

Diclofenac

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar de manera adversa el embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de abortos espontáneos y/o de defectos cardíacos y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en la primera etapa del embarazo. El riesgo absoluto de defectos cardíacos aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %.

Se cree que el riesgo aumenta de manera proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina ha demostrado tener como resultado un aumento en la pérdida pre-y posimplantación y en la mortalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento en la incidencia de diversas anomalías, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administra un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el período organogénico. Si el diclofenac potásico es utilizado por una mujer que desea concebir o durante el primer trimestre del embarazo, se le debe administrar la dosis mínima permitida y el tratamiento debe ser tan breve como sea posible.

Durante el primer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandina pueden exponer al feto a lo siguiente:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Barrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

- Disfunción renal, que puede convertirse en insuficiencia renal con oligohidramnios.

Asimismo, al final del embarazo puede exponer a la madre y al feto, a lo siguiente:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse, incluso, con dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, lo que puede tener como resultado un retraso en el trabajo de parto o un trabajo de parto prolongado.

En consecuencia, diclofenac potásico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Paracetamol

No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA).

Lactancia

Diclofenac

Al igual que otros AINEs, el diclofenac pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto, no se debe administrar diclofenac durante la lactancia a fin de evitar los efectos adversos en el lactante.

Paracetamol

No se han descrito problemas en humanos. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimentan trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia, trastornos del sistema nervioso central o cansancio mientras reciben AINEs se deben abstener de conducir y de operar maquinarias.

Reacciones adversas

Diclofenac

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, de mayor a menor, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (≥ 1/100, <1/10); infrecuentes (≥ 1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1000); muy raras (<1/10.000); desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Los siguientes efectos adversos incluyen los informados con otros usos a corto o largo plazo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluida la anemia hemolítica y aplásica), agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (entre ellas, hipotensión y shock).
Muy raras	Edema angioneurótico (incluido el edema facial).
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastorno psicótico.
Trastornos del sistema nervioso	

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Arrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

Frecuentes	Cefalea, mareos.
Raras	Somnolencia, cansancio.
Muy raras	Parestesia, deterioro de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblores, meningitis aséptica, disgeusia, accidente cerebrovascular.
Desconocidos	Confusión, alucinaciones, alteraciones de la sensibilidad, malestar.
Trastornos oculares	
Muy raras	Trastornos visuales, vista borrosa, diplopía.
Desconocidos	Neuritis óptica.
Trastornos auditivos y laberínticos	
Frecuentes	Vértigo.
Muy raras	Zumbido de oídos, hipoacusia.
Trastornos cardíacos	
Muy raras	Palpitaciones, dolor torácico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión, hipotensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Raras	Asma (incluida la disnea).
Muy raras	Neumonía.
Trastornos digestivos	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia.
Raras	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal con o sin sangrado o perforación (a veces, mortal, especialmente, en los ancianos).
Muy raras	Colitis (incluidos la colitis hemorrágica y el empeoramiento de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis (incluida la estomatitis ulcerosa), glositis, trastornos esofágicos, estenosis intestinales diafragmáticas y pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento en los niveles de las transaminasas.
Raras	Hepatitis, ictericia, hepatopatía.
Muy raras	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea.
Raras	Urticaria.
Muy raras	Erupciones ampollosas, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, caída del cabello, reacciones de fotosensibilidad y púrpura, púrpura alérgica y prurito.
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Raras	Edema.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
Muy raras	Impotencia.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

Los datos de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenac, particularmente, en dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos prolongados se puede asociar con un pequeño aumento en el riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Paracetamol

Como en todos los medicamentos que contienen paracetamol, las reacciones adversas son raras o muy raras. Estas se describen a continuación:

Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Generales	
Raras	Malestar.
Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.
Tracto gastrointestinal	
Raras	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
Muy raras	Hepatotoxicidad (ictericia).
Metabólicas	
Muy raras	Hipoglucemia.
Hematológicas	
Muy raras	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
Sistema cardiovascular	
Raras	Hipotensión.
Sistema renal	
Muy raras	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase sección *Advertencias y precauciones)*

Sobredosificación

Diclofenac

Síntomas:

No hay un cuadro clínico típico que se observe como resultado de la sobredosis con diclofenac. La sobredosis puede causar síntomas como cefalea, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, sangrado gastrointestinal, diarrea, mareos, desorientación, excitación, coma, somnolencia, zumbido de oídos, desmayos o convulsiones. En caso de envenenamiento significativo, se pueden producir insuficiencia renal y daño hepático agudos.

Medidas terapéuticas:

El tratamiento en caso de envenenamiento agudo con AINEs, incluido el diclofenac, consiste, principalmente, en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. En caso de complicaciones, como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal o depresión respiratoria, se deben aplicar medidas de apoyo y un tratamiento sintomático.

Probablemente, las medidas especiales, como la hemoperfusión, la diálisis o la diuresis forzada no ayuden a eliminar los AINEs, incluido el diclofenac, debido a la alta unión a las proteínas y al rápido metabolismo de estos fármacos.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

N.M.A.T. Folio 23 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

Se puede considerar la posibilidad de administrar carbón activado después de consumir una sobredosis potencialmente tóxica y de realizar una descontaminación gástrica (por ejemplo, inducción del vomito, lavado gástrico) después de consumir una sobredosis potencialmente mortal.

Paracetamol

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 estos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día.

Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis.

FASE I (12-24 horas): nauseas, vómitos, diaforesis y anorexia.

FASE II (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.

FASE III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST.

FASE IV (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

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

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

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

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol, la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía I.V. durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

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 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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.
La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.
La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles plasmáticos 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 única 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, 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación
Conservar a temperatura ambiente, hasta 30 °C.

Presentación
Se presenta en envases conteniendo 5, 10, 20, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.191.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: ...../...../..... – Disp. N°.....

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / M.P. 1557
APODERADA