

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos
TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol (DOE).

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 650 mg de paracetamol (DOE)

Para excipientes, ver sección 6.1. “Lista de excipientes”

3. FORMA FARMACÉUTICA

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos
Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, ranurados.

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos
Comprimidos blancos, oblongos, ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de dolores de intensidad ligera a moderada y/o fiebre.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El medicamento está indicado EN ADULTOS Y NIÑOS MAYORES DE 15 AÑOS.
La posología habitual es 1 comprimido y repetir si es necesario, al cabo de un mínimo de 4 horas.
En caso de dolor o fiebre intensa tomar 2 comprimidos, y en caso necesario, tomar otro comprimido al cabo de un mínimo de 4 horas.

Posología máxima recomendada

La dosis total de paracetamol no debe superar 4 g/día correspondiente a 8 comprimidos de Termalgin 500 mg comprimidos/día ó 6 comprimidos de Termalgin 650 mg comprimidos (ver sección 4.9 “Sobredosis”).

Frecuencia de administración



La administración sistemática permite evitar el dolor o la fiebre. Debe realizarse en intervalos mínimos de 4 horas.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal grave, el intervalo entre 2 tomas será como mínimo de 8 horas.

Forma de administración:

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse con la ayuda de algún líquido.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al paracetamol o a cualquiera de los excipientes.
Insuficiencia hepatoceleular grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible. Ver sección 4.9. “Sobredosis”

Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar la ausencia de paracetamol en la composición de otros medicamentos (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

Paracetamol deberá utilizarse con precaución en caso de:

- Insuficiencia hepatoceleular
- Alcoholismo crónico
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 10 ml/min (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”)
- Pacientes con anemia, afecciones cardiacas o pulmonares o con disfunción renal

En caso de fiebre alta, signos de infección secundaria, empeoramiento o persistencia de los síntomas durante más de 10 días en caso de dolor (5 en niños), y 3 días en caso de fiebre, se debe reevaluar el tratamiento..

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): el uso concomitante de paracetamol (4 g al día al menos durante 4 días) con anticoagulantes orales podría producir ligeras variaciones en los valores INR (*International Normalized Ratio*), en cuyo caso, deberían incrementarse los controles de estos valores INR durante y después del tratamiento combinado.
- Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por disminución de la velocidad en el vaciado gástrico.
- Alcohol etílico: Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de los productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.



- 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.
- Anticonceptivos (estrógenos): disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Diuréticos del asa (furosemida, bumetanida y ácido etacrínico): 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 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: aceleran la absorción del paracetamol
- Probenecid: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- Propranolol: El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- Rifampicina: Aumento del aclaramiento del paracetamol por posible inducción 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 del paracetamol.
- Zidovudina: Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

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.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Los resultados de los estudios epidemiológicos del uso oral de paracetamol no indican efectos indeseables en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Datos prospectivos de mujeres embarazadas expuestas a una sobredosis no revelaron un aumento del riesgo de malformaciones. Estudios en animales de toxicidad reproductiva por vía oral no muestran ninguna malformación ni efecto fetotóxico.

En consecuencia, el paracetamol, en las condiciones normales de empleo, puede utilizarse durante todo el embarazo, tras una valoración del beneficio-riesgo.



Sin embargo, no deberá tomarse paracetamol durante largos periodos de tiempo a dosis elevadas o en combinación con otros medicamentos, ya que la seguridad de uso en dichos casos no está establecida.

Lactancia

Tras la administración oral, paracetamol se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. No se han notificado efectos indeseables en lactantes. A dosis terapéuticas, este medicamento puede utilizarse durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

No es probable que este medicamento altere la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos hepato biliares

- Raras: aumento de los niveles de las transaminasas hepáticas

Trastornos generales

- muy raras: reacciones de hipersensibilidad (desde simples rashes cutáneos o urticaria hasta shock anafiláctico que requiere una interrupción del tratamiento)

Trastornos de la sangre

- muy raras: trombocitopenia, agranulocitosis

4.9. Sobredosis

Existe riesgo de envenenamiento, en particular en ancianos, niños pequeños, pacientes con enfermedad hepática, alcohólicos crónicos, pacientes con malnutrición crónica y pacientes que estén tomando inductores enzimáticos. En estos casos, una sobredosis puede resultar fatal.

Los síntomas generalmente aparecen en las primeras 24 horas y consisten en: náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal.

Una sobredosis desde 7,5 g de paracetamol en una única dosis oral en adultos y de 140 mg/kg de peso corporal en una única dosis oral en niños, provoca una citolisis hepática capaz de desencadenar una necrosis completa e irreversible que se traduce en insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede conducir a coma y a la muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de las transaminasas hepáticas (AST, ALT), de la lacticodeshidrogenasa y de la bilirrubina y un aumento del tiempo de protrombina, pudiendo aparecer a partir de 12 a 48 horas tras su ingestión. Los síntomas clínicos del daño hepático aparecen normalmente a los 2 días, y alcanza el máximo a los 4-6 días.

Puede desarrollarse una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso aunque no haya daño hepático grave.



Otros síntomas no hepáticos que han sido notificados tras una sobredosis de paracetamol incluyen anomalías del miocardio y pancreatitis.

Procedimiento en caso de emergencia

- traslado inmediato a un hospital
- toma de una muestra sanguínea para la valoración inicial del paracetamol en plasma
- lavado gástrico
- administración i.v. (o por vía oral, si es posible) del antídoto N-acetilcisteína, de ser posible, antes de que transcurran 8 horas. La N-acetilcisteína puede sin embargo, dar un grado de protección incluso después de 10 horas y hasta después de 48 horas, pero en estos casos ha de prolongarse el tratamiento
- tratamiento sintomático
- puede utilizarse metionina por vía oral como alternativo a la N-acetilcisteína. Ha de administrarse lo antes posible tras la sobredosis y en cualquier caso, durante las primeras 10 horas después de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos y antipiréticos, anilidas

Código ATC: N02BE01

No está establecido aún el mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol; puede implicar acciones periféricas y centrales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas.

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 paracetamol se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Las concentraciones son similares en la sangre, la saliva y el plasma. La tasa de unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Metabolismo

El paracetamol se metaboliza principalmente a nivel del hígado. Las dos principales vías metabólicas son la glucuro y la sulfuroconjugación. Esta última vía se satura rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas. Una vía menos importante, catalizada por el citocromo P 450 (mayoritariamente CYP2E1), desemboca en la formación de un intermediario reactivo, la N-acetil-p-benzoquinona imina, que, en condiciones normales de utilización, se detoxifica rápidamente mediante glutatión y se elimina mediante la orina tras conjugación por la cisteína y el ácido mercaptúrico. Por el contrario, durante las intoxicaciones graves aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.



Eliminación

La eliminación es principalmente urinaria. El 90% de la dosis ingerida la elimina el riñón en 24 horas, principalmente como glucurónidos (60 a 80%) y sulfoconjugados (20 a 30%). Menos del 5% se elimina sin modificar.

Vía oral: la semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), la eliminación del paracetamol y sus metabolitos es más lenta.

Personas de edad avanzada

La capacidad de conjugación no se modifica

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 han descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (Ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas

Paracetamol atraviesa la placenta.

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

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Polivinilpirrolidona
Talco
Ácido esteárico
Ácido silícico coloidal



6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos: 3 años

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos: 5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos:
No se precisan precauciones especiales para su conservación.

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos:
No conservar por encima de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos:
Envase blíster Aluminio/PVC 20 y 500 comprimidos

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos:
Envase blíster Aluminio/PVC 20 comprimidos

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No se requieren instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos:
Nº Reg. 23.203

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos:
Nº Reg. 43.990



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

TERMALGIN[®] 500 mg comprimidos:
31.10.02 / 30.10.02

TERMALGIN[®] 650 mg comprimidos:
20.02.67 / 30.10.02

10. FECHA DE REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO.

Junio 2006