

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efferaldol flas 500 mg comprimidos bucodispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 500 mg de paracetamol (en forma de paracetamol microencapsulado con etilcelulosa).

Excipientes con efecto conocido:

Aspartamo (E-951) 4,80 mg, Sodio 39 mg, Sacarosa de Compresión 100 mg (sacarosa, maltodextrina y glucosa), Sorbitol (E-420) 30,50 mg por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

Comprimido blanco redondo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático ocasional del dolor de intensidad leve a moderada y/o estados febriles en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

• Adultos

La dosis habitual es de 1 comprimido (500 mg), pudiendo repetirse, si es necesario, tras un intervalo de al menos 4 horas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 3 g de paracetamol al día, es decir, 6 comprimidos en 24 horas.

La dosis máxima en pacientes adultos que pesen menos de 50 Kg, pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, alcoholismo crónico o malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático) y deshidratación, no excederá de 2 g en 24 horas (ver sección 4.4)

Se debe evitar la administración de dosis altas de paracetamol durante períodos prolongados de tiempo ya que se incrementa el riesgo de daño hepático.

Sólo para uso en periodos cortos de tratamiento. El tratamiento será tan breve como sea posible y su duración estará estrechamente ligada a la sintomatología.

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

• Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/24 horas (4 comprimidos de 500 mg), siendo el intervalo mínimo entre dosis de 8 horas (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

- **Pacientes con insuficiencia renal:**

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

<u>Filtración glomerular</u>	DOSIS
10 – 50 ml/min	500 mg cada 6 h
< 10 ml/min	500 mg cada 8 h

Forma de administración:

Vía oral.

Dejar deshacer el comprimido sobre la lengua (ver sección 5.2.)

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para evitar el riesgo de sobredosis, debe controlarse que el paciente no toma otros medicamentos que contengan paracetamol ni propacetamol.

Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol, como por ejemplo medicamentos antígrípales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol, no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.

Paracetamol debe utilizarse con precaución en los siguientes casos:

- paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con insuficiencia renal o hepática graves (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- adultos que pesen menos de 50kg,
- insuficiencia hepática,
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) (ver sección 4.2. “Posología y forma de administración” y 5.2. “Propiedades farmacocinéticas”),
- alcoholismo crónico,
- malnutrición crónica (niveles bajos de glutatión hepático),
- deshidratación.

En todos estos casos la dosis no excederá de 2g al día.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas 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.

Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas – cerveza, vino, licor,... al día) puede provocar daño hepático.

Advertencias sobre excipientes

- Este medicamento contiene 39 mg de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E-951) que es una fuente de fenilalanina.
- Este medicamento contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.

Interferencias con pruebas analíticas:

La administración de paracetamol puede interferir con las pruebas de ácido úrico sanguíneo por el método del ácido fosfotungstico, y con las pruebas de glucosa sanguínea por el método de la glucosa-oxidasa-peroxidasa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **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.
- **Diureticos 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
- **Flucloxacilina:** se recomienda precaución cuando el paracetamol se usa de forma concomitante con flucloxacilina debido a un mayor riesgo de acidosis metabólica de anión gap elevado (HAGMA), particularmente en pacientes con un factor de riesgo de deficiencia de glutatión, como insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y alcoholismo crónico. Se recomienda una estrecha monitorización para detectar la aparición de trastornos metabólicos ácido-base, concretamente HAGMA, incluyendo la búsqueda de 5-oxoprolina en orina.

Combinación desaconsejada asociada a la presencia de sorbitol (E-420):

Sulfonato sódico de poliestireno (vía oral y rectal): riesgo de necrosis cólica que puede ser mortal.

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

Fertilidad masculina (Ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

Frecuencia		
raras (=1/10.000,<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	Hipoglucemias
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	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.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se han notificado reacciones cutáneas graves

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

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. 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): 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 (78 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 fatales. 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 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 período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

II) 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 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 hemáticos 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.

Vía oral:

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

La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

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

Cada dosis se debe diluir 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, se debe repetir.

Si fuera necesario, el antídoto (diluido en agua) se puede administrar mediante la intubación duodenal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción del paracetamol por vía oral es rápida y completa. En un estudio farmacocinético, cuando se dejó deshacer el comprimido sobre la lengua sin la ingestión de agua, la concentración máxima (5,81 mg/l) fue un 32% menor que la observada con una formulación convencional administrada con agua, y el tiempo en que se alcanzó esta concentración máxima (1 hora y 20 minutos) se retrasó en 45 minutos.

Distribución

Paracetamol se distribuye rápidamente en todos los tejidos. Las concentraciones son comparables en sangre, saliva y plasma. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo de 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%). 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 glutation.

Eliminación

La semivida de eliminación es de 1,53 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada y niños). La eliminación se produce principalmente en 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.

Variaciones fisiopatológicas

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/minuto), la eliminación del paracetamol y sus metabolitos está retrasada.

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro, Bicarbonato sódico, Sorbitol (E-420), Carbonato sódico anhidro, Sacarosa para compresión (sacarosa, maltodextrina y glucosa), Crospovidona, Benzoato sódico, Sabor a naranja (501189TP0551) (aceite esencial de naranja, acetaldehido, etilbutirato, ácido acético, tocoferol y maltodextrina), Aspartamo (E951), Acesulfamo potásico.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de cartón que contiene 2 tubos de 8 comprimidos cada uno.

Tubo de polipropileno con tapón de polietileno conteniendo un secante (tamiz molecular).

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

BRISTOL MYERS SQUIBB, S.A
C/ Quintanavides, 15
28050 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83044

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

Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019