

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

PAX NOCHE GRANULADO

Granulado con sabor a panela y sabor a limón, contra los síntomas de la gripa (*Acetaminofén 500mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, clorfeniramina maleato 2 mg*).

COMPOSICION:

Cada sobre de PAX NOCHE GRANULADO contiene acetaminofén 500 mg. Fenilefrina HCl 10 mg, Clorfeniramina maleato 2 mg.

INDICACIONES:

Medicación sintomática del resfriado común.

ADMINISTRACION Y POSOLOGIA:

Disuelva el contenido del sobre en un vaso de agua al clima y obtendrá una agradable bebida con sabor a panela o sabor a limón, o en agua caliente y obtendrá una infusión con sabor a panela o sabor a limón. Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 sobre cada 6 horas, durante la noche. No exceder de 4 sobres en 24 horas.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad a los componentes, afecciones cardiacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Hipertrofia prostática. Puede producir somnolencia, por lo tanto evitar ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte a su médico antes de tomar el producto. No debe usarse simultáneamente con otros productos que contengan acetaminofén. Evitar tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Niños menores de 12 años. Contiene Aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
---	--

deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes sin enfermedad hepática pre-existente (ver sección de eventos adversos). Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs¹⁻⁵

PRECAUCION:

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico⁶⁻⁷.

Referencias:

1. Romero S, Garcimartin M, Gajate P, Daroca P, Martinez D, Fernandez C. Severe reaction to acetaminophen in two asthmatic patients with aspirin induced asthma. *Allergy*. 2007;62(Suppl. 83):526.
2. Corominas M, Leonart R, Munoz E. Bronchospasm induced selectively by paracetamol. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):70-1.
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 36th Edition. Pharmaceutical Press; 2010.
4. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th Edition; 2006.
5. Settupane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):480-5.
6. S. Bouksani. Clinical overview "Paracetamol and Toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome (29 February 2012),
7. Alerta FDA:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm?source=govdelivery>

Fenilefrina:

Es un agente simpaticomimético principalmente con efectos directos en los receptores adrenérgicos. Tiene predominantemente un efecto a-adrenérgico y, a dosis usuales, sin efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central. Su actividad vasoconstrictora es menor que la noradrenalina pero de mayor duración. Es más común para el alivio sintomático de la congestión nasal.

La fenilefrina tiene sólo una biodisponibilidad limitada debido a la absorción irregular en el tracto gastrointestinal y un efecto de primer paso en el intestino y el hígado, el cual es ocasionado por la monoaminoxidasa.

Los efectos presores pueden ser aditivos si se administra en conjunto con otros simpaticomiméticos. La fenilefrina puede producir un resultado falso-positivo en pruebas de dopaje para atletas de élite.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
---	--

Clorfeniramina:

Precauciones: Posible interferencia con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos. Puede enmascarar los efectos ototóxicos producidos por dosis elevadas de salicilatos. Evitar la ingestión de alcohol u otros depresores del SNC. Tener precaución si se produce somnolencia. En caso de irritación gástrica puede tomarse con alimentos, agua o leche. Puede inhibir la lactancia por sus efectos antimuscarínicos. No se recomienda su uso en recién nacidos ni en nacidos pre-término. En niños mayores puede producirse una reacción paradójica, caracterizada por hiperexcitabilidad. En pacientes de edad avanzada es muy probable que aparezcan mareos, sedación, confusión e hipotensión -son más sensibles a los efectos antimuscarínicos (sequedad de boca y retención urinaria)-. Contraindicaciones: La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de asma aguda, obstrucción del cuello vesical, hipertrofia prostática sintomática, predisposición a retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo abierto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Acetaminofén

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión al glutatión² La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la metoclopramida. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Referencias:

- 1.Toes MJ, *et al.* Drug interactions with acetaminofen. *Am J Ther* 2005; 12: 56–66.
2. Bouksani S., Delfau L., Van Horn R. Clinical overview "Paracetamol single ingredient and drug interaction profile 31-Dec-2012

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Cuando los comprimidos de acetaminofén se toman después de una comida, el inicio

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

de la acción puede ser retrasado.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propantelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

Antibacterianos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la *rifampicina*. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben *isoniacida*, sola¹⁻³ o con otros fármacos para la tuberculosis.⁴.

La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente en pacientes con factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.⁵

Referencias:

1. Murphy R, et al. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 1990; 113: 799–800.
2. Moulding TS, et al. Acetaminophen, isoniazid, and hepatic toxicity. *Ann Intern Med* 1991; 114: 431.
3. Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 590–2.
4. Nolan CM, et al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest* 1994; 105: 408–11.
5. Bouksani S., Delfau L., Van Horn R. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile 31-Dec-2012

Anticoagulantes:

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.^{1,2}

Referencias:

1. Bouksani S., Delfau L., Van Horn R. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile 31-Dec-2012)
2. Summary of pharmacovigilance assessment paracetamol and warfarin (Bertrand Debeugny 19 May 2005)

Antiepilépticos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como *carbamazepina*, *fenobarbital*, *fenitoína*, o *primidona*.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Antivirales:

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofen con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas.¹ También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.²

Referencias:

1. Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Hepatotoxicity of acetaminofen in combination with interferon and vinblastine. Lancet 1989; i: 1143. PubMed
2. Hendrix CW, et al. Modulation of α -interferon's antiviral and clinical effects by aspirin, acetaminophen, and prednisone in healthy volunteers. Antiviral Res 1995; 28: 121–31. PubMed

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofén en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole.³ Sin embargo, ni los estudios a corto⁴, ni a largo plazo⁵-(este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofén.

(última revisión 2011-08-23; última modificación 2006-06-07)

Referencias:

3. Shriner K, Goetz MB. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. Am J Med 1992; 93: 94–6. PubMed
4. Sattler FR, et al. Acetaminophen does not impair clearance of zidovudine. Ann Intern Med 1991; 114: 937–40. PubMed
5. Burger DM, et al. Pharmacokinetics of zidovudine and acetaminophen in a patient on chronic acetaminophen therapy. Ann Pharmacother 1994; 28: 327–30. PubMed

Probenecid:

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática.¹ Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónido del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

Referencias:

1. Kamali F. The effect of probenecid on acetaminofen metabolism and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45: 551–3.

Fenilefrina

Puede tener posibles interacciones adversas con los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) al presentarse reacciones hipertensivas, incluso crisis hipertensivas.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Los efectos antihipertensivos de metildopa, mecamilamina, reserpina y alcaloides derivados del veratro pueden ser reducidos por los compuestos simpaticomiméticos. Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos también pueden interactuar con los simpaticomiméticos.

Pueden tener posibles interacciones adversas con antihistamínicos tipo fenotiazina (por ejemplo, prometazina), agentes simpaticomiméticos broncodilatadores, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina), guanetidina o atropina, digitalis, alcaloides de Rauwolfia, indometacina, metildopa, otros estimulantes del SNC y posiblemente la teofilina.

La fenilefrina puede interactuar con otros medicamentos o sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, como por ejemplo: alcohol, antidepresivos (especialmente IMAO y tricíclicos, barbitúricos y anestésicos. También puede interactuar con fármacos digitálicos, zidovudina, fármacos anticolinérgicos, betabloqueadores, lamotrigina y antiparkinsonianos.

Clorfeniramina:

Los antihistamínicos sedantes pueden aumentar los efectos sedativos en el SNC de depresivos como el alcohol, los barbitúricos, hipnóticos, analgésicos opioides, ansiolíticos sedativos y antipsicóticos. Los antihistamínicos sedantes tienen una acción aditiva antimuscarínica con otros medicamentos antimuscarínicos como la atropina y algunos antidepresivos (tanto los tricíclicos como los IMAO). Arritmias ventriculares han ocurrido cuando los antihistamínicos astemizol y terfenadina han sido administrados con medicamentos con potencial interferencia con su metabolismo hepático, con otros medicamentos potencialmente arritmogénicos incluyendo aquellos que prolongan el intervalo QT o con aquellos que tienen tendencia a producir desbalance electrolítico. Se ha sugerido que algunos antihistamínicos sedantes pueden enmascarar los signos de alarma causados por medicamentos ototóxicos como los antibióticos aminoglucósidos. Los antihistamínicos pueden suprimir la respuesta histamínica cutánea a extractos alérgicos y deben ser interrumpidos por varios días antes de las pruebas cutáneas. Debe administrarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión, hipertiroidismo, úlcera péptica, enfermedades cardiovasculares o hipertrofia prostática; puede producir somnolencia, por lo tanto deben evitarse actividades que requieran ánimo vigilante.

Se ha reportado que el maleato de clorfenamina es incompatible con el cloruro de calcio, el sulfato de kanamicina, tartrato ácido de noradrenalina, pentobarbital sódico, y adipodone meglumina.

EFFECTOS ADVERSOS Y SU TRATAMIENTO

Acetaminofén.

La siguiente categorización CIOMS para la frecuencia es usado cuando aplique: Muy Común (>10%); común (>1% y <10%); no común (>0.1% y <0.1%); raro >0.01%); desconocido (no puede ser estimado a partir de la información disponible).

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad.

Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Referencias:

1. Graham GG, et al. Tolerability of acetaminophen. Drug Safety 2005; 28: 227–40.

Ocurrencia rara: Pancreatitis (ver sección de Pancreatitis).

Desordenes del sistema Inmune:

Frecuencia desconocida: shock anafiláctico, angioedema.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.

Efectos en sistema sanguíneo y linfático:

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.¹⁻³

Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia subyacente de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Referencias:

1. Summary of pharmacovigilance assessment hematologic disorders (Bertrand Debeugny 25 May 2005)
2. Clinical overview "Paracetamol and combinations "Agranulocytosis"(29 February 2012 , S. Bouksani)
3. Clinical overview "Paracetamol single ingredient and haemolytic anaemia" (S. Bouksani,-Oct- 11, 2012)

Efectos sobre el sistema cardiovascular:

En grandes estudios de cohorte^{1,2} se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares^{3,4} en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. Con todo, también se ha sugerido ⁵ que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Desconocido: Síndrome de Kounis ⁶⁻¹¹

Referencias:

1. Dedier J, *et al.* Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40: 604–8.
2. Forman JP, *et al.* Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500–507.
3. Kurth T, *et al.* Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1903–9.
4. Forman JP, *et al.* Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 394–9.
5. Montgomery B. Does acetaminophen cause hypertension? *BMJ* 2008; 336: 1190–1.
6. Gazquez V, Dalmau G, Gaig P, Gomez C, Navarro S, Mercé J. Kounis syndrome: Report of 5 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):162-5.
7. Korkmaz H, Gurger M. An inferior myocardial infarction due to single dose of paracetamol use. *Anadolu Kardiyol J.* 2011;11:562-64.
8. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45(2):121-8.
9. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation.* 1998;98: 2219-22.
10. Ozben B, Erdogan O. The role of inflammation and allergy in acute coronary syndromes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008;7(3):136-44.
11. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(5):777-88.

Efectos sobre el oído:

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino, de 40 años de edad en adelante, se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, Aines y acetaminofén.¹ Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

Referencias:

1. Curhan SG, *et al.* Analgesic use and the risk of hearing loss in men. *Am J Med* 2010; **123**: 231–7.

Efectos sobre los riñones:

El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, puede producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo:

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.¹⁻³

Referencias:

1. Humphreys BD, *et al.* Acetaminophen-induced anion gap metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria)

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	---

acquired in hospital. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**:143–6.

2. Fenves AZ, *et al.* Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 441–7.

3. Alados Arboledas FJ, *et al.* Acidosis piroglutámica asociada a acetaminofén. *An Pediatr (Barc)* 2007; **67**: 582–4.

Efectos sobre el tracto respiratorio:

Desconocido: Broncoespasmo (vea sección de precauciones) ⁹⁻¹³

Los resultados de un estudio de casos y controles¹ han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma^{2,3} y EPOC² con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños (ver Embarazo en Precauciones). Sin embargo, en una revisión⁴ se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.

En época más reciente, el análisis de los datos de un cuestionario ⁵ aplicado a 205.487 niños de 6 a 7 años de edad de 31 países sugirió que el uso de acetaminofén en el primer año de vida y más adelante en la infancia se asoció con un aumento del riesgo de asma y también síntomas de rinoconjuntivitis y eczema. En otro estudio de cuestionario⁶ realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido⁷ expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños. Además, un pequeño estudio de cohorte ⁸ también encontró que, aunque el uso de acetaminofén en los primeros 2 años de vida aumentó el riesgo crudo de asma en niños de 6 a 7 años de edad, este incremento no se notó después de hecho el ajuste de las infecciones tempranas del tracto respiratorio o cuando el uso del acetaminofén se limitó a infecciones que no eran del tracto respiratorio.

Referencias:

1. Shaheen SO, *et al.* Frequent acetaminofen use and asthma in adults. *Thorax* 2000; **55**: 266–70.

2. McKeever TM, *et al.* The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 966–71.

3. Eneli I, *et al.* Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005; **127**: 604–12.

4. Nuttall SL, *et al.* Does acetaminofen cause asthma? *J Clin Pharm Ther* 2003; **28**: 251–7

5. Beasley R, *et al.* ISAAC Phase Three Study Group. Association between acetaminofen use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; **372**: 1039–48.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	---

6. Beasley RW, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 171–8.
7. MHRA/CHM. Acetaminofen use in infancy: no strong evidence for asthma link. *Drug Safety Update* 2008; 2 (4): 9. Available at: online (accessed 13/10/09)
8. Lowe AJ, et al. Acetaminofen use in early life and asthma: prospective birth cohort study. Abridged version: *BMJ* 2010; 341: 713. PubMed Full version: online (accessed 06/05/11)
9. Romero S, Garcimartin M, Gajate P, Daroca P, Martinez D, Fernandez C. Severe reaction to 10cetaminofen in two asthmatic patients with aspirin induced asthma. *Allergy*. 2007;62(Suppl. 83):526.
10. Corominas M, Lleonart R, Munoz E. Bronchospasm induced selectively by paracetamol. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):70-1.
11. Martindale, The Complete Drug Reference. 36th Edition. Pharmaceutical Press; 2010.
12. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th Edition; 2006.
13. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):480-5.

Hipersensibilidad:

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos¹⁻⁴ y niños.^{5,6} También se ha informado de angioedema.⁷

Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo,⁸⁻¹¹ y ha habido casos de necrólisis epidérmica tóxica.¹²

Referencias:

1. Stricker BHC, et al. Acute hypersensitivity reactions to acetaminofen. *BMJ* 1985; 291: 938–9.
2. Van Diem L, Grilliat JP. Anaphylactic shock induced by acetaminofen. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 389–90.
3. Kumar RK, Byard I. Acetaminofen as a cause of anaphylaxis. *Hosp Med* 1999; 60: 66–7.
4. Bachmeyer C, et al. Acetaminophen (acetaminofen)-induced anaphylactic shock. *South Med J* 2002; 95: 759–60.
5. Ellis M, et al. Immediate adverse reactions to acetaminophen in children: evaluation of histamine release and spirometry. *J Pediatr* 1989; 114: 654–6.
6. Boussetta K, et al. Hypersensitivity reactions to acetaminofen in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005; 60: 1174–7.
7. Idoko JA, et al. Angioneurotic oedema following ingestion of acetaminofen. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 175.
8. Thomas RHM, Munro DD. Fixed drug eruption due to acetaminofen. *Br J Dermatol* 1986; 115: 357–9.
9. Cohen HA, et al. Fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1596–7.
10. Harris A, Burge SM. Vasculitis in a fixed drug eruption due to acetaminofen. *Br J Dermatol* 1995; 133: 790-1.
11. Hern S, et al. Bullous fixed drug eruption due to acetaminofen with an unusual immunofluorescence pattern. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1129–31.
12. Halevi A, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 32–4.

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrólisis epidérmica tóxica (NET),, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción medicamentosa fija.

Referencias:

1. Bouksani S. Clinical overview "Paracetamol and Toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome (29 February 2012,
2. Bouksani S. Clinical overview "Paracetamol and AGEP" .29 February 2012,
3. Bouksani S. Clinical overview "Paracetamol and Fixed drug eruption". 29 February 2012

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Trastornos Hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda ¹.

Referencias:

1. Bouksani S. Clinical overview "Paracetamol single ingredient and hepatic disorders". 23 February 2012

Pancreatitis:

Se informó que la pancreatitis inducida por fármacos asociada con el acetaminofén ¹ es una reacción infrecuente que solamente se presenta en pacientes que toman más de las dosis recomendadas. En un estudio retrospectivo de datos de 814 pacientes que habían tomado una sobredosis de acetaminofén, se detectó hiperamilasemia en 246 y fue más frecuente y más grave en pacientes trasladados a una unidad especializada a causa de que tenían un envenenamiento más grave.² Sin embargo, solo se diagnosticó pancreatitis aguda en 33 casos.

Referencias:

1. Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm* 1993; 12: 440–8.
2. Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in acetaminofen poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 173–9.

Deterioro de la función hepática:

Las revisiones ^{1,2} han concluido que hay evidencia de que el acetaminofén podría y ha sido usado sin problema en pacientes que tienen enfermedad hepática. Los estudios también han demostrado que aunque la vida media del acetaminofén estaba prolongada en esos pacientes, las concentraciones de glutatión en quienes tomaron las dosis recomendadas no se agotaron hasta los niveles críticos que permitirían la acumulación del metabolito hepatotóxico del acetaminofén.

Referencias:

1. Benson GD, *et al*. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12: 133–41.
2. Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451–8.

Porfiria:

La Base de datos farmacológica para porfiria aguda, recopilada por el Centro de Porfiria de Noruega (NAPOS) y el Centro de Porfiria de Suecia, clasifica al acetaminofén como probablemente no porfirogénico; se puede usar como fármaco de primera elección y no hay que tomar otras precauciones.¹

Referencias:

1. The Drug Database for Acute Porphyria. Available at: online (accessed 11/10/11)

Fenilefrina

Debido a la fenileferina se puede presentar dolor de cabeza, nerviosismo, insomnio,

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

mareos y elevación de la presión arterial.

Los efectos adversos adicionales debidos a la acción simpaticomimética de la fenilefrina, pueden incluir presión arterial elevada (particularmente en pacientes hipertensos), midriasis (con efecto sobre el glaucoma) y son posibles los efectos endocrinos y otros reguladores de la función metabólica.

-Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia desconocida: retención urinaria. Se ha reportado dificultad para comenzar a orinar y estranguria.

-Trastornos cardíacos:

Frecuencia desconocida: Bradicardia refleja.

Clorfeniramina:

El efecto adverso más común de los antihistamínicos sedantes es la depresión del SNC, con efectos que varían desde la somnolencia leve a un sueño profundo, incluyendo lasitud, mareo y falta de coordinación (aunque una estimulación paradójica puede recurrir ocasionalmente, especialmente a dosis altas en niños y ancianos). Estos efectos sedativos, cuando aparecen, pueden disminuir después de algunos días de tratamiento.

Otros efectos adversos con los antihistamínicos sedantes incluyen cefalea, alteraciones psicomotoras, efectos antimuscarínicos como boca seca, engrosamiento de las secreciones del tracto respiratorio, visión borrosa, dificultad para orinar o retención, constipación y aumento del reflujo gastroesofágico.

Efectos adversos gastrointestinales ocasionales incluyen náusea, vómito, diarrea o dolor epigástrico. Aquellos con acción antiserotonina como la ciproheptadina pueden causar un incremento en el apetito que resulta en aumento de peso, mientras que con otros antihistamínicos se ha reportado anorexia.

Palpitaciones y arritmias han sido reportadas ocasionalmente con la mayoría de los antihistamínicos.

Los antihistamínicos algunas veces producen reacciones alérgicas y de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, angioedema y anafilaxis) y puede haber sensibilidad cruzada a otros medicamentos. La fotosensibilidad puede ser un problema, especialmente con los antihistamínicos fenotiazínicos.

Los trastornos hematológicos, incluyendo agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia, aunque raros, han sido reportados. También se ha visto ictericia, particularmente con los antihistamínicos fenotiazínicos

Otros efectos adversos que se han reportado con los antihistamínicos incluyen convulsiones, sudoración, mialgias, parestesias, efectos extrapiramidales, tremor,

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

trastornos del sueño, depresión, confusión, tinnitus, hipotensión y pérdida de cabello.

Algunos antihistamínicos han sufrido de abuso por sus efectos en el SNC.

Efectos en sangre: Existen reportes aislados de discrasias sanguíneas posterior al uso del maleato de clorfenamina, estas incluyen agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, y anemia aplásica. La asociación con el uso de antihistamínicos ha sido cuestionada en algunos de estos casos.

Efectos en los sentidos: Se ha reportado que la clorfenamina puede afectar los sentidos del olfato y del gusto.

Efectos extrapiramidales: Disquinesias faciales se han reportado después de dosis orales de maleato de clorfenamina.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de consumir el producto.

Acetaminofen:

El *Servicio Nacional de Información sobre Teratología* del Reino Unido afirma que el acetaminofén se puede usar en el embarazo, si resulta adecuado. Como un todo, los estudios en *animales* y los estudios epidemiológicos muestran que el uso terapéutico del acetaminofén durante el embarazo no aumenta el riesgo de un desenlace adverso.¹ Un gran estudio prospectivo ha informado que el uso frecuente de acetaminofén (definido como casi todos los días o todos los días) hacia el final del embarazo (20 a 32 semanas de gestación) se puede asociar con un aumento del riesgo de sibilancias persistentes en el bebé ² que pueden persistir hasta la primera infancia;³ el uso al comienzo del embarazo no se asoció con un aumento del riesgo. Varias revisiones y meta-análisis han considerado el vínculo entre el asma y las sibilancias en la primera infancia y la exposición prenatal al acetaminofen;⁴⁻⁶ con todo, aunque algunos consideran que puede haber una relación, otros sostienen que los datos han sido contradictorios y que la evidencia de una asociación causal no es concluyente (ver también Efectos sobre el tracto respiratorio). Además, los autores del estudio original ² insistieron en que el número de mujeres embarazadas que tomaron dosis frecuentes fue muy reducido y recomendaron que el acetaminofén tomado de forma *infrecuente* debería seguir siendo el analgésico de elección en el embarazo.

Referencias:

1. Scialli AR, *et al.* A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 495–507. PubMed
2. Shaheen SO, *et al.* Acetaminofen use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958–63. PubMed
3. Shaheen SO, *et al.* Prenatal acetaminofen exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 18–25. PubMed
4. Scialli AR, *et al.* Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen: a critical review. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 508–19. PubMed
5. Etminan M, *et al.* Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136: 1316–23. PubMed
6. Evers S, *et al.* Acetaminofen in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Clin Exp Allergy 2011; 41: 482–9. PubMed

No hay indicios de una conexión entre la aparición de malformaciones en recién nacidos y el uso de acetaminofén, en el rango de dosis recomendada, durante los primeros cuatro meses de embarazo. Durante el embarazo, sin embargo, la paciente sólo deberá utilizar acetaminofén, después de la evaluación de los posibles riesgos y beneficios por parte del médico considerando que este medicamento muchas puede estar asociado en dosis fija a otras sustancias (Revisar Advertencias y contraindicaciones de las otras sustancias en caso de ser necesario).

No se han observado efectos adversos en bebés alimentados con leche materna cuyas madres estaban recibiendo acetaminofén y la última directriz disponible de la American Academy of Pediatrics consideró¹ que por tal razón el medicamento suele ser compatible con la lactancia. La BNF 61 también considera que la cantidad de acetaminofén que se distribuye a la leche materna es demasiado pequeña para ser nociva para un bebé amamantado. Los estudios de farmacocinética en 12 madres lactantes a las que se les dio una dosis única de acetaminofén mostraron que los picos de concentración de acetaminofén en la leche materna de 10 a 15 microgramos/mL se alcanzaron en 1 a 2 horas. Las concentraciones plasmáticas fueron determinadas en 2 madres; se informó un cociente de leche materna a plasma de alrededor de 1.² Otros estudios han informado de hallazgos similares.^{3,4}

Referencias:

1. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89. PubMed [Retired May 2010] Correction. *ibid.*; 1029. Also available at: online (accessed 19/10/06)
2. Berlin CM, *et al.* Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol* 1980; 1: 135–41. PubMed
3. Hurden EL, *et al.* Excretion of acetaminofen in human breast milk. *Arch Dis Child* 1980; 55: 969–72.
4. Bitzén P-O, *et al.* Excretion of acetaminofen in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 123–5. PubMed

Fenilefrina:

La fenilefrina es un medicamento de categoría FDA C. No existen datos sobre el porcentaje de excreción de la fenilefrina en la leche materna.

Clorfeniramina:

Los antihistamínicos se han usado como terapia antiemética durante el embarazo, pero una ansiedad considerable ha rodeado esta indicación y su riesgo potencial para el feto. La preparación más ampliamente utilizada fue Debendox®, que contenía doxilamina, dicitoverina y piridoxina conocida como Benedectin® en algunos países. Cicitoverina fue removida de la preparación en 1976 en los Estados Unidos y subsecuentemente en otros países, y el producto fue removido en 1983 debido a amenazas legales. Para ese entonces Debendox® se había usado por 27 años y en más de 33 millones de embarazos alrededor del mundo.

La preocupación inicial vino de reportes anecdóticos de malformaciones en niños cuyas madres habían tomado Debendox® durante el embarazo. Se encontró evidencia de la asociación entre la exposición prenatal a la formulación de tres componentes,

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

Benedictin®, y el riesgo aumentado de estenosis pilórica y la posibilidad de presentar válvulas cardiacas defectuosas en un estudio de 1369 infantes con malformaciones y 2968 casos sanos controlados. Otros estudios han sugerido un aumento en la incidencia de fisuras orales, atresia gastrointestinal, alteraciones en el tracto genital, pero generalmente estos incrementos fueron pequeños. Aparentemente no emergió ningún patrón general de malformaciones, y muchos estudios han fallado en el momento de confirmar que exista una asociación entre el uso de doxilamina y la aparición de malformaciones congénitas.

Un estudio prospectivo de 11481 embarazos encontró que no existía un aumento en la incidencia de anomalías congénitas severas o de la tasa mortalidad perinatal en mujeres que habían sido prescritas con proclorperazina, meclozina, ciclizina o benedictina durante el embarazo, sin embargo si hubo alguna evidencia de un aumento en el número de anomalías congénitas en pacientes que estaban tomando trimetobenzamida.

El Proyecto Colaborativo Perinatal monitorizó a madres de 50282 niños entre 1958 y 1965. De estos, 5401 usaron antihistamínicos y 1309 fenotiazinas durante los 4 primeros meses de embarazo. No hubo evidencia que sugiriera que la exposición a estos medicamentos estuviera relacionada con la aparición de malformaciones, sin embargo hubo sugerencias leves de asociaciones entre malformaciones respiratorias y feniramina, hernia inguinal y meclozina, hernia inguinal o malformación genito-urinaria y difenhidramina y deformidades cardiovasculares y fenotiazinas. Un reporte en el mismo estudio encontró que no hubo efectos de las fenotiazinas en la mortalidad perinatal, el peso al nacer o los coeficientes intelectuales a la edad de 4 años. El Proyecto Colaborativo Perinatal también anotó una relación entre los defectos cardiovasculares y las hernias inguinales con la exposición a dimenhidrinato.

Tanto el UK CSM17 como la FDA en Estados Unidos revisaron la literatura en 1981 y concluyeron que mientras la evidencia científica no demostrara un aumento en los defectos congénitos con Debendox®, el riesgo de teratogenicidad no podía ser completamente excluido. Una revisión subsecuente por la FDA en 1999 en cuanto a las razones para el retiro declaró que la evidencia apoya la conclusión de que la combinación no había sido retirada del mercado por razones de seguridad o eficacia. En algunos países, una preparación de combinación de doxilamina y piridoxina sigue estando disponible para el tratamiento de las náuseas y los vómitos en el embarazo. Hubo un estudio que indicaba que el vómito por sí mismo no es teratogénico.

Varios otros estudios se han llevado a cabo en meclozina, impulsado por reportes de anomalías fetales en 10 pacientes asociados con una preparación de meclozina y la piridoxina, estos estudios no han apoyado los reportes originales.

Carcinogenicidad

Relacionada a Acetaminofén: En un estudio prospectivo de cohorte¹ en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
---	--

prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

1. Walter RB, *et al.* Long-term use of acetaminophen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hematologic malignancies: results from the prospective vitamins and lifestyle (VITAL) study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2424–31.

Sobredosis y tratamiento relacionados a Acetaminofén:

(Última modificación: 24-Nov-2011)

La sobredosis **oral aguda** con acetaminofén, ya sea accidental o deliberada, es relativamente frecuente y puede ser sumamente grave a causa del estrecho margen entre las dosis terapéuticas y tóxicas. Los adultos que toman dosis tan bajas como 10 a 15 g de acetaminofén en el curso de 24 horas pueden sufrir una necrosis hepatocelular grave y, con menos frecuencia, necrosis tubular renal. La hepatotoxicidad inducida por acetaminofén es una de las causas principales de insuficiencia hepática aguda en los países occidentales. La necrosis hepatocelular puede progresar a coma de origen hepático y puede ser fatal. Los pacientes deben ser considerados en riesgo de daño hepático grave si han ingerido más de 150 mg/kg de acetaminofén o 12 g o más en total, el más pequeño de los dos. El riesgo de toxicidad grave después de sobredosis aguda de acetaminofén parece ser menor en niños que en adultos a dosis comparables; sin embargo, el uso crónico de dosis supraterapéuticas en niños ha dado lugar a sobredosis no intencionales y hepatotoxicidad grave.^{1,2}

Los pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas o los que tienen antecedentes de abuso de alcohol corren un alto riesgo de daño hepático, al igual que los pacientes que sufren de malnutrición como los que padecen anorexia, sida o fibrosis cística. Los que no han ingerido alimento durante unos pocos días o los que tienen bajo peso corporal³ también están predispuestos a la hepatotoxicidad. Estos pacientes de alto riesgo pueden presentar hepatotoxicidad con una dosis tan baja como de 75 mg/kg de acetaminofén (equivalente a alrededor de 5 g en un paciente que pesa 70 kg) ingerida en el curso de 24 horas.

Los signos incipientes de una sobredosis con acetaminofén (muy frecuentemente náuseas, vómito, anorexia palidez y dolor abdominal aunque también puede haber letargo y diaforesis) por lo general aparecen dentro de las primeras 24 horas. El dolor abdominal puede ser la primera indicación de daño hepático, la cual casi nunca se establece antes de las 24 a 48 horas y en ocasiones puede demorarse hasta 4 a 6 días después de la ingestión. El incremento en los niveles de transaminasas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción en los niveles de protrombina puede aparecer 12 a 48 después de la sobredosis aguda. El daño hepático suele alcanzar su nivel máximo 72 a 96 horas después de la ingestión. Pueden sobrevenir citolisis hepática, que puede llevar a insuficiencia hepatocelular, sangrado gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coma y muerte. Las complicaciones de la falla hepática incluyen acidosis, edema cerebral, hemorragia, hipoglucemia, hipotensión, infección e insuficiencia renal. El tiempo de protrombina aumenta a medida que se deteriora la función hepática y algunos recomiendan medirla con regularidad. Sin embargo, dado que tanto el acetaminofén⁴ como la acetilcisteína⁵ de forma

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
---	--

independiente pueden afectar el tiempo de protrombina en ausencia de lesión hepática, se ha cuestionado el uso del tiempo de protrombina como marcador de la hepatotoxicidad y se ha recomendado que las decisiones de tratamiento se basen en toda la bioquímica hepática.⁶

Puede haber insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso en ausencia de daño hepático grave. Otros síntomas no hepáticos que se han mencionado después de la sobredosis de acetaminofén incluyen anormalidades del miocardio, pancreatitis, falla renal aguda y pancitopenia.

Se piensa que el mecanismo de la toxicidad en la sobredosis de acetaminofén es la producción de un metabolito menor pero altamente reactivo, la *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NABQI) por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4)² en el hígado y el riñón. La cantidad de NABQI producida después de las dosis normales de acetaminofén, por lo general, resulta detoxificada por completo por conjugación con glutatión y se excreta como conjugados de la mercaptopurina y la cisteína. En la sobredosis de acetaminofén, las reservas tisulares de glutatión se agotan, lo cual permite que la NABQI se acumule y se enlace con grupos sulfhidrilo dentro de los hepatocitos lo cual causa el daño celular. Por ello, se usan sustancias capaces de recuperar las reservas agotadas de glutatión, como la acetilcisteína o la metionina, como antídotos en la sobredosis de acetaminofén. La acetilcisteína también puede estar involucrada en la reparación de los tejidos dañados.

Tratamiento de la sobredosis oral de acetaminofén:

El manejo de la sobredosis de acetaminofén tal como se practica en el Reino Unido y los Estados Unidos ha sido objeto de numerosas revisiones.⁶⁻¹⁵ En el Reino Unido también se han publicado directrices por parte del Acetaminofen Information Centre.¹⁶ Las directrices separadas de consenso han sido promulgadas por toxicólogos clínicos en Australia y Nueva Zelanda.¹⁷

El tratamiento pronto es esencial, incluso cuando no hay síntomas obvios y todos los pacientes deben ser hospitalizados; también se deben instaurar las medidas plenas de soporte.

El carbón activado se puede usar para reducir la absorción gastrointestinal, si se puede dar dentro de la hora siguiente a la sobredosis y si se han ingerido más de 150 mg/kg o 12 g de acetaminofén (la menor de las dos). No obstante, si se van a dar acetilcisteína o metionina por vía oral es mejor despejar el estómago de carbón para evitar que este reduzca la absorción del antídoto.

- Hay poca evidencia de que el lavado gástrico sea de beneficio en personas cuya sobredosis es solo de acetaminofén.
- La concentración plasmática de acetaminofén se debe determinar lo más pronto posible, pero no dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión, para asegurarse de que se registran las concentraciones pico. El riesgo de daño hepático se determina por comparación con una línea en el nomograma de referencia en una gráfica de concentración plasmática de acetaminofén contra las horas transcurridas después de la ingestión. Se pueden usar una gráfica semilogarítmica o una gráfica lineal. Por lo

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
---	--

general se requiere el tratamiento con el antídoto si la concentración plasmática de acetaminofén del paciente es más alta que la línea apropiada (ver más adelante).

Los pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina y hierba de San Juan, los que tienen malnutrición o antecedentes de abuso de alcohol, o los que no han consumido alimento durante unos días, se consideran de alto riesgo y deben recibir un antídoto si sus concentraciones plasmáticas de acetaminofén están hasta 50% por debajo de la línea estándar de referencia. Otros pacientes también en riesgo incluyen los que tienen trastornos de alimentación o sida y los niños con fibrosis quística o los que no están teniendo crecimiento y desarrollo adecuados.

- Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén medidas más de 15 horas después de la ingestión no son indicadores confiables de hepatotoxicidad. Además, el nomograma puede no ser adecuado para usar cuando los pacientes han tomado preparaciones de acetaminofén de liberación modificada.¹⁸⁻²⁰ Se han hecho algunas sugerencias de estrategias modificadas para el uso del nomograma de Rumack-Matthew en vista de una sobredosis con preparaciones de liberación modificada.²¹⁻²³
- Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén y el nomograma de Rumack-Matthew también tienen poco valor en pacientes que han tomado dosis supratrapéuticas repetidas o múltiples sobredosis de acetaminofén en un periodo de tiempo corto: esos pacientes deben ser considerados como de serio riesgo y recibir tratamiento con antídotos.
- Las muertes por falla hepática han sobrevenido en pacientes que presentan concentraciones plasmáticas de acetaminofén por debajo de la línea de tratamiento: las explicaciones sugeridas incluyen una historia clínica inadecuada del paciente y la necesidad de un menor umbral para el tratamiento.²⁴
- Si hay alguna duda alrededor del tiempo adecuado o la necesidad de tratamiento, el paciente debe ser tratado con un antídoto. En algunos centros, los pacientes que han ingerido 150 mg/kg o más de acetaminofén son tratados sin importar cuáles sean las concentraciones plasmáticas de acetaminofén.²⁵
- El tratamiento con antídoto se debe iniciar lo más pronto posible después de la sospecha de la ingestión de acetaminofén y no se debe demorar mientras se esperan los resultados de las determinaciones plasmáticas. Una vez que los resultados están disponibles, el tratamiento puede ser interrumpido si la concentración inicial está por debajo de la línea de referencia del nomograma. Con todo, la concentración inicial está por encima de la línea de referencia, se deberá dar el curso completo del antídoto y no interrumpirlo cuando las concentraciones plasmáticas subsiguientes caigan por debajo de la línea de referencia.
- *Elección del antídoto.* La acetilcisteína suele ser el antídoto de elección pero la vía de administración varía y todavía no se ha determinado el mejor protocolo.^{6,26}

El uso intravenoso se ha asociado con reacciones anafilácticas pero es la vía preferida en algunos países incluidos Australia, Nueva Zelanda y el Reino Unido a causa de los temores de que la absorción oral podría verse reducida por el vómito o el carbón

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
---	--

activado. Sin embargo, en los Estados Unidos la vía oral también está autorizada y es efectiva. El uso de metionina por vía oral está autorizado en el Reino Unido, a pesar de los mismos riesgos de dificultades de absorción debidas a vómito o carbón activado. Resulta más barato y fácil de administrar que la acetilcisteína intravenosa y se puede usar en situaciones en las cuales un paciente no puede ser trasladado al hospital, siempre y cuando se dé dentro de las 10 a 12 horas siguientes a la sobredosis y que el paciente no presente vómito.

La *acetilcisteína* tiene máxima eficacia cuando se da durante las primeras 8 horas después de la sobredosis y el efecto disminuye progresivamente en lo sucesivo. Antes se solía creer que iniciar el tratamiento más de 15 horas después de la sobredosis no ofrecía beneficio y podría agravar el riesgo de encefalopatía hepática. No obstante, más adelante se demostró que el tratamiento tardío era seguro,²⁷ y los estudios en pacientes tratados hasta 36 horas después de la ingestión hacen pensar que se pueden obtener beneficios hasta las 24 horas y tal vez incluso más allá.^{28,29} Además, se ha demostrado que dar la acetilcisteína intravenosa a pacientes que ya han presentado una falla hepática fulminante reduce la morbilidad y la mortalidad.³⁰

La concentración plasmática de acetaminofén puede ser disminuida por diálisis.

Una dosis inicial de 150 mg/kg (máximo 16,5 g) de acetilcisteína en 200 mL de glucosa al 5% se da por vía intravenosa en el curso de 15 minutos en el Reino Unido, o más de 60 minutos en los Estados Unidos. Esto va seguido de una infusión intravenosa de 50 mg/kg (máximo 5,5 g) en 500 mL de glucosa al 5% durante las siguientes 4 horas y luego 100 mg/kg (máximo 11 g) en un litro durante las siguientes 16 horas. Se puede usar solución de cloruro de sodio al 0,9% cuando la glucosa al 5% no es adecuada. El volumen de los fluidos intravenosos deberá ser modificado en los niños o en personas que tienen un peso corporal de menos de 40 kg. Si se presenta una reacción anafilactoide, se deberá suspender la infusión y dar un antihistamínico; puede ser posible continuar la infusión de acetilcisteína a menor velocidad.

- En los Estados Unidos la acetilcisteína también se puede dar por vía oral como alternativa al tratamiento parenteral. Se da como una dosis inicial de 140 mg/kg en una solución al 5% seguida de 70 mg/kg cada 4 horas para otras 17 dosis adicionales. Algunas personas³¹ han sugerido aumentar la dosis de carga de acetilcisteína oral cuando se da después del carbón activado, en tanto que otros³² han encontrado que la eficacia de la acetilcisteína no se ve reducida por el uso previo del carbón activado y consideran que una dosis más alta de acetilcisteína es innecesaria.

- La *metionina*, a semejanza de la acetilcisteína, es más eficaz cuando se da lo más pronto posible después de la sobredosis de acetaminofén. Sin embargo, no es tan eficaz si el tratamiento se demora³³⁻³⁵ y el daño hepático es más frecuente y grave si el tratamiento con metionina se inicia más de 10 horas después de la ingestión; también puede precipitar la encefalopatía hepática.

La dosis oral usual de metionina en adultos y niños por encima de los 6 años de edad es de 2,5 g cada 4 horas por 4 dosis comenzando menos de 10 a 12 horas después de la ingestión del acetaminofén y siempre y cuando el paciente no esté vomitando. Los niños menores de 6 años deben recibir 1 g cada 4 horas por 4 dosis.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

- La bibliografía relacionada con el uso de metionina en el envenenamiento con acetaminofén en general resulta imprecisa con respecto a la forma de metionina empleada. Las preparaciones que contienen tanto metionina como acetaminofén (cometiamol) se han formulado para usarlas en situaciones en las cuales puede sobrevenir una sobredosis.

Antagonistas H2 de la histamina. Se ha sugerido que dado que la cimetidina bloquea el sistema hepático de oxidasa de función mixta del citocromo P450, podría ser de utilidad como adjunta a la acetilcisteína en pacientes cuya producción del metabolito tóxico de acetaminofén está aumentada debido a la inducción enzimática. Aunque se han presentado varios informes anecdóticos que reivindican un beneficio para la cimetidina en pacientes con envenenamiento con acetaminofén, no hay evidencia actual que respalde estas afirmaciones.^{6,10,12,36}

El *trasplante hepático* puede ser considerado como último recurso en algunos pacientes. Después de la **sobredosis maternal durante el embarazo** metabolismo fetal del acetaminofén que atraviesa la barrera placentaria puede producir suficientes metabolitos hepatotóxicos para ocasionar hepatotoxicidad fetal. Algunos datos limitados de informes de casos y de una serie de casos sugieren que el tratamiento precoz con acetilcisteína oral o intravenosa puede ser seguro y efectivo en esos casos,³⁷ el *Servicio Nacional de Información en Teratología* del Reino Unido recomienda el uso de acetilcisteína si hay indicación clínica.

Se ha informado de errores de dosificación con acetaminofén intravenoso, particularmente en niños pequeños; rara vez, dichos errores han dado lugar a sobredosis sustanciales y daño hepático.³⁸ El nomograma estándar puede no resultar adecuado para determinar el tratamiento a partir de las concentraciones plasmáticas de acetaminofén después de la sobredosis por infusión intravenosa, por cuanto se basa en los datos de la ingestión aguda de acetaminofén y no en la administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén más de 4 horas después de la inyección intravenosa suelen ser más bajas que las predichas para la misma dosis oral en el mismo punto de tiempo después de la ingestión. Además, es probable que los pacientes que reciben acetaminofén intravenoso tengan aumentado el riesgo de hepatotoxicidad debido a mala nutrición por ayuno agudo. El *Sistema Nacional de Información sobre Venenos* del Reino Unido recomienda dar tratamiento con el antídoto acetilcisteína por vía intravenosa (ver las dosis arriba) cuando se han dado 60 mg/kg o más de acetaminofén en total por vía intravenosa a adultos y niños en el curso de 24 horas. Si hay incertidumbre sobre la dosis real de acetaminofén administrada, se puede usar el nomograma estándar para determinar el riesgo de daño hepático. El tratamiento con antídoto (ver arriba) se requiere si las concentraciones plasmáticas de acetaminofén, medidas por lo menos 4 horas después de la administración, están hasta 50% por debajo de la línea de referencia para pacientes de alto riesgo (por ejemplo—tratar si la concentración está por encima de 50 mg/L a las 4 horas).

Referencias:

1. Miles FK, *et al.* Accidental acetaminofen overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Aust* 1999; 171: 472–5.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

2. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1020–4.
3. Claridge LC, *et al.* Acute liver failure after administration of acetaminofen at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ* 2010; 341: 1269–70.
4. Whyte IM, *et al.* Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 742–8.
5. Schmidt LE, *et al.* Effect of acetylcysteine on prothrombin index in acetaminofen poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002; 360: 1151–2.
6. Brok J *et al.* Interventions for acetaminofen (acetaminophen) overdoses. Available in The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 2. Chichester: John Wiley; 2006 (accessed 23/10/06).
7. Whitcomb DC, *et al.* Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272: 1845–50.
8. Makin AJ, *et al.* Management of severe cases of acetaminofen overdosage. *Br J Hosp Med* 1994; 52: 210–13.
9. Vale JA, Proudfoot AT. Acetaminofen (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995; 346: 547–52.
10. Prescott LF. Acetaminofen overdose. In: *Acetaminofen (acetaminophen): a critical bibliographic review*. London: Taylor & Francis, 1996: 401–73.
11. Routledge P, *et al.* Acetaminofen (acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1998; 317: 1609–10.
12. Zed PJ, Krenzelok EP. Treatment of acetaminofen overdose. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1081–91.
13. Kozer E, Koren G. Management of acetaminofen overdose: current controversies. *Drug Safety* 2001; 24: 503–12.
14. Dart RC, *et al.* Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2006; 44: 1–18.
15. Ferner RE, *et al.* Management of acetaminofen poisoning. *BMJ* 2011; 342: d2218.
16. Acetaminofen Information Centre. *Guidelines for the management of acute acetaminofen overdosage (revised 2007)*. Also available at: online (accessed 23/7/8)
17. Daly FFS, *et al.* Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of acetaminofen poisoning in Australia and New Zealand—explanation and elaboration: a consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust* 2008; 188: 296–301. Also available at: online (accessed 13/08/08)
18. Graudins A, *et al.* Overdose of extended-release acetaminophen. *N Engl J Med* 1995; 333: 196.
19. Vassallo S, *et al.* Use of the Rumack-Matthew nomogram in cases of extended-release acetaminophen toxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 940.
20. Dart RC, *et al.* The safety profile of sustained release acetaminofen during therapeutic use and following overdose. *Drug Safety* 2005; 28: 1045–56.
21. Temple AR, Mrazik TJ. More on extended-release acetaminophen. *N Engl J Med* 1995; 333: 1508.
22. Graudins A, *et al.* More on extended-release acetaminophen. *N Engl J Med* 1995; 333: 1508–9.
23. Cetaruk EW, *et al.* Extended-release acetaminophen overdose. *JAMA* 1996; 275: 686.
24. Bridger S, *et al.* Deaths from low dose acetaminofen poisoning. *BMJ* 1998; 316: 1724–5.
25. Aujla KS, *et al.* Nomogram does not show absolute concentration for treatment. *BMJ* 1998; 317: 1655.
26. Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1821–7.
27. Parker D, *et al.* Safety of late acetylcysteine treatment in acetaminofen poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 25–7.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>PAX NOCHE</p> <p>Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016. Reemplaza GLU V 4-LRC-22-Nov-2013 Revisión Diciembre 2013</p>
--	--

28. Smilkstein MJ, *et al.* Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557–62.
29. Harrison PM, *et al.* Improved outcome of acetaminofen-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572–3.
30. Keays R, *et al.* Intravenous acetylcysteine in acetaminofen induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026–9.
31. Chamberlain JM, *et al.* Use of activated charcoal in a simulated poisoning with acetaminophen: a new loading dose for N-acetylcysteine? *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1398–1402.
32. Spiller HA, *et al.* A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 519–23.
33. Vale JA, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice in acetaminofen poisoning? *BMJ* 1979; 2: 1435–6.
34. Vale JA, *et al.* Treatment of acetaminophen poisoning: the use of oral methionine. *Arch Intern Med* 1981; 141: 394–6.
35. Tee LGB, *et al.* N-Acetylcysteine for acetaminofen overdose. *Lancet* 1986; i: 331–2.
36. Kaufenberg AJ, Shepherd MF. Role of cimetidine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 1516–19.
37. Wilkes JM, *et al.* Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J* 2005; 98: 1118–22.
38. Beringer RM, *et al.* Intravenous acetaminofen overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child* 2011; 96: 307–8.

PRESENTACIONES Y REGISTROS:

Caja X 6; X8; X12; X 24 sobres de 6 g c/u.
Reg. San. INVIMA 2015M-003345-R2.
Venta libre.

Ultima revisión: Marzo 2.016

Paracetamol CCSI V01 LRC 05 Nov.2.015
Fenilefrina GLU V1 LRC 15 Dic. 2.015

Referencias de revisión en Mayo 2012:

Paracetamol CDS V2.1. 2003, Paracetamol_GLU_01.10.2010,
Paracetamol_GLU_13.Marzo.2012

Referencias de revisión en Junio 2013

Martindale, The Complete Drug Reference.36th Edition. Pharmaceutical Press; 2010,
Paracetamol-GLU V 3-LRC-25-Jun-2013

Referencias de revisión en Diciembre de 2013

Paracetamol-GLU V 4-LRC-22-Nov-2013