

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

**1. COMPOSICIÓN:** Cada TABLETA contiene:

Acetaminofén.....500 mg  
Cafeína.....65 mg

**INDICACIONES:** analgésico, antipirético.

**Información correspondiente al acetaminofén.**

El acetaminofén se considera equivalente del ácido acetilsalicílico en su eficacia analgésica pero con mínima acción antiinflamatoria (en general con dosis superiores a 4 g), es un bloqueador débil de las prostaglandinas.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante que pesen más de 35 kg:
  - 1 tabletas cada 4-6 horas según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén/390mg de cafeína).
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad conocida al Acetaminofén, cafeína o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa severa.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión grave no controlada.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**-Relacionadas con el componente Acetaminofén:**

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

Puede producirse hepatotoxicidad con acetaminofén incluso a dosis terapéuticas, después de una corta duración del tratamiento y en pacientes sin disfunción hepática preexistente

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG):

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y controlarlos de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si se presentan síntomas o signos de SSJ y NET (p. Ej., Erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén con cafeína y buscar asistencia médica.

Para evitar el riesgo de sobredosis:

Verifique que el acetaminofén esté ausente de la composición de otros medicamentos tomados concomitantemente.

Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a la aspirina y / o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Acetaminofén con cafeína debe usarse con supervisión médico en pacientes con:

- Insuficiencia hepatocelular de leve a moderada.
- Consumo crónico de alcohol, incluido el cese reciente de la ingesta de alcohol.
- Bajas reservas de glutatión
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- síndrome de Gilbert.

**Relacionados con el componente cafeína:**

Se recomienda precaución en pacientes con:

- Trastornos de ansiedad (riesgo de mejora)
- Arritmia (riesgo de taquicardia o aumento adicional de las sístoles).

Se debe evitar el consumo excesivo de cafeína (productos con cafeína, por ejemplo, café, té, alimentos, otras drogas y bebidas) mientras se toma este producto.

**Relacionados con el componente de cafeína + acetaminofén:**

Acetaminofén con Cafeína debe usarse con supervisión médica en pacientes con:

- Insuficiencia renal.

**EMBARAZO Y LACTANCIA**

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17- Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17- Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

**Embarazo**

No se recomienda el uso durante el embarazo. No se recomienda el consumo de cafeína durante el embarazo por el posible riesgo de incremento de aborto espontáneo asociado a su consumo.

**Lactancia**

No se recomienda el uso durante la lactancia. La cafeína en la leche materna potencialmente puede tener un efecto estimulante en niños alimentados con leche materna, pero no ha sido observada toxicidad significativa.

**EFFECTOS ADVERSOS Y TRATAMIENTO**

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuentes> = 10%; Común> = 1 y <10%; Poco frecuentes> = 0.1 y <1%; Raras> = 0.01 y <0.1%; Muy raro <0.01%; Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**-Relacionadas con el componente Acetaminofén:**

**Desórdenes en sistema sanguíneo y linfático**

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

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

**Desordenes del sistema Inmune:**

Desconocido: Hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

**Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Desconocido: Broncoespasmo (vea sección de precauciones)

**Trastornos de la piel y subcutáneos:**

Muy raros: eritema, urticaria, rash.

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

**Trastornos Hepatobiliares:**

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda

**Relacionados con cafeína:**

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

**Trastornos Psiquiátricos:**

Desconocidos: Ansiedad, insomnio, inquietud y temblor.

**Trastornos Gastrointestinales:**

Desconocidos: Desórdenes gástricos

**Trastornos Cardiacos:**

Desconocidos: aumento de la frecuencia cardíaca.

**SOBREDOSIS:**

**Relacionada con el componente Acetaminofén:**

Las personas mayores, los niños pequeños, los pacientes con trastornos hepáticos, el consumo crónico de alcohol o la desnutrición crónica, así como los pacientes tratados concomitantemente con fármacos inductores de enzimas tienen un mayor riesgo de intoxicación, incluido el desenlace fatal.

**- SIGNOS Y SÍNTOMAS:**

**Relacionados con el componente acetaminofén**

Náuseas, vómitos, anorexia, palidez, dolor abdominal, generalmente aparecen durante las primeras 24 horas de sobredosis con acetaminofén.

La sobredosis con acetaminofén puede causar citólisis hepática que puede conducir a insuficiencia hepatocelular, hemorragia gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada, coma y muerte.

Los niveles elevados de transaminasas hepáticas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción en el nivel de protrombina pueden aparecer de 12 a 48 horas después de una sobredosis aguda.

También puede conducir a pancreatitis, insuficiencia renal aguda y pancitopenia.

**Relacionados con el componente cafeína:**

Los síntomas de toxicidad pueden ocurrir con dosis de cafeína de 1 g y más (15 mg / kg si el peso corporal es inferior a 70 kg) si la dosis se toma durante un período corto.

Los primeros síntomas con intoxicación aguda por cafeína suelen ser temblor e inquietud. Estos son seguidos por náuseas, vómitos, taquicardia y confusión. Con intoxicación grave, pueden ocurrir delirio, convulsiones, taquicardia y arritmias, hipocalcemia e hiperglucemia.

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
---	--

**Relacionado con la combinación de acetaminofén y cafeína:**

La sobredosis de acetaminofén y cafeína puede causar dolor de cabeza.

**- MANEJO:**

**Relacionados con el componente acetaminofén**

A pesar de la falta de síntomas iniciales significativos, los pacientes deben ser remitidos al hospital con urgencia para recibir atención médica inmediata.

El tratamiento implica aspiración gástrica y lavado, preferiblemente dentro de las 4 horas posteriores a la ingestión. Se recomiendan determinaciones de la concentración plasmática de acetaminofén.

La concentración plasmática de acetaminofén se debe medir a las 4 horas o más después de la ingestión (las concentraciones anteriores no son confiables). Cuando se sospecha intoxicación por acetaminofén, está indicada la administración intravenosa de donantes de grupos SH como la N- acetilcisteína dentro de las primeras 10 horas después de la ingestión. Aunque la N-acetilcisteína es más efectiva si se inicia dentro de este período, aún puede ofrecer cierto grado de protección si se administra hasta 48 horas después de la ingestión; en este caso, se toma por más tiempo.

**Relacionado con la combinación de acetaminofén y cafeína:**

Las medidas adicionales dependerán de la gravedad, la naturaleza y el curso de los síntomas clínicos de intoxicación por acetaminofén y cafeína y deben seguir los protocolos estándar de cuidados intensivos.

**INTERACCIONES**

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 de la glutatona. 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.

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

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

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 acetaminofén comprimidos se toman después de una comida, el inicio de la acción puede ser retrasado.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propanetelina, 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*, sola<sup>1-3</sup> o con otros fármacos para la tuberculosis.

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.

#### **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 otros antagonistas de la vitamina K. deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.

#### **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*.

#### **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.

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

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

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofén 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. También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.

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

#### **Probenecid**

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

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

El acetaminofén tiene acción analgésica y antipirética basadas en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El acetaminofén se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas ocurren 0.5 a 2 horas después de la ingestión. Se distribuye de forma relativamente uniforme a través de la mayoría de los fluidos corporales. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina, la mayoría como glucurónido y sulfatos conjugados y menos del 5% se excreta como acetaminofén sin modificaciones. La vida media es de 1 a 4 horas. En concentraciones terapéuticas su unión a proteínas del plasma es mínima.

La cafeína se absorbe fácilmente después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se logran después de 20 a 60 minutos de su ingestión y la vida media es de 4 horas aproximadamente. A las 48 horas aproximadamente 45% de la dosis es excretada por la orina como ácido 1-metilúrico y -metilxantina.

#### **Farmacocinética**

El acetaminofén se absorbe fácilmente del tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 10 a 60 minutos después de las dosis orales. El acetaminofén se distribuye dentro de la mayoría de los tejidos corporales. Atraviesa la barrera placentaria y está presente en la leche materna. La unión a las proteínas plasmáticas es muy baja en las concentraciones terapéuticas usuales pero aumenta al aumentar las concentraciones. La vida media de eliminación del acetaminofén varía de alrededor de 1 a 3 horas.

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Marzo 2.020.</b></p> <p><b>Reemplaza Acetaminofén CCDS V2.0 LRC 17– Dic-2.018.</b></p> <p><b>Revisión Enero 2.019.</b></p>
--	--

El acetaminofén es metabolizado principalmente en el hígado y se excreta por la orina en principio en la forma de conjugados glucurónido y sulfato. Menos de 5% se excreta como acetaminofén sin modificar. Un metabolito hidroxilado menor (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina), suele producirse en cantidades muy pequeñas por las isoenzimas del citocromo P450 (sobre todo CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y el riñón. Por lo general se detoxifica por conjugación con glutatión pero se puede acumular después de las sobredosis de acetaminofén y causar daño tisular.

### **Absorción**

La absorción de acetaminofén fue lenta e incompleta en sujetos vegetarianos comparados con sujetos no vegetarianos.

**TIEMPO DE VIDA ÚTIL:** 2 años. Consérvese a temperatura inferior a 30 °C.

### **PRESENTACIÓN:**

CAJA x 4; x 10 x 16; x 30, x 100 Tabletas en blíster PVC / ALUMINIO.

**Registro Sanitario No: INVIMA 2016 M-015000-R2**

### **Referencias Versión actual:**

**“Versión Acetaminofén + Cafeína (Acetaminofén CCDS V2 LCR 17 Diciembre 2018). Revisión Marzo 2.020”**

1. Clinical overview Paracetamol caffeine Master reference and clinical justification with justification memo v2 (18-dec-2017)
2. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and hepatic disorders”(23 February 2012 , S. Bouksani)
3. Clinical overview “Paracetamol and Toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome (29 February 2012, S. Bouksani)
4. FDA alert:  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm?source=govdelivery>
5. Clinical overview “Paracetamol and bronchospasm” (S. Bouksani, dated 30-Aug-2012)
6. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile (S. Bouksani, L. Delfau, R. Van Horn, dated 31 -Dec-12)
7. Summary of pharmacovigilance assessment paracetamol and warfarin (Bertrand Debeugny 19 May 2005)

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión CCDS V2 LCR 17 Diciembre 2018</b>  <b>Revisión Enero 2.019.</b></p> <p><b>Reemplaza CCSI V1.0 LRC 5 – Nov-2.015 + GLU V 4 - LRC-22-Nov-2013.</b></p>
--	---

8. Summary of pharmacovigilance assessment hematologic disorders (Bertrand Debeugny 25 May 2005)
9. Clinical overview “Paracetamol and combinations “Agranulocytosis”(29 February 2012 , S. Bouksani)
10. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and haemolytic anaemia” (S. Bouksani, dated 11-Oct-2012)
11. Safety Evaluation Report: paracetamol and hemolytic anemia in patients with G6PD deficiency (14 December 2018, C. Binyam)
12. Clinical overview “Anaphylactic shock and angioedema”(15 September 2010 , S. Bouksani)
13. Clinical overview “Paracetamol and AGEP” (29 February 2012, S. Bouksani)
14. Clinical overview “Paracetamol and Fixed drug eruption”( 29 February 2012, S. Bouksani)
15. Clinical overview “Paracetamol and upper/lower gastrointestinal perforation, ulceration and bleeding”(31 May 2014 , P. Dayani, T. Gouin-Soboleva)
16. Safety Evaluation Report: paracetamol and disseminated intravascular coagulation (18 July 2018, C. Binyam)
17. Clinical overview: “Pancreatitis in overdose”(29 February 2012 , S. Bouksani)
18. Clinical overview: “Paracetamol acute renal failure” (29 February 2012, S. Bouksani)
19. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and pancytopenia/aplastica anaemia”(S. Bouksani, dated 31 -Dec-2012).
20. INVIMA Acta 03 del 2017 numeral 3.2.2.
21. INVIMA Acta 23 del 2018 numeral 3.1.9.15
22. Toes MJ, et al. Drug interactions with acetaminofen. Am J Ther 2005; 12: 56–66.
23. Bouksani S., Delfau L., Van Horn R. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile 31-Dec-2012
24. Murphy R, et al. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. Ann Intern Med 1990; 113: 799–800.
25. Moulding TS, et al. Acetaminophen, isoniazid, and hepatic toxicity. Ann Intern Med 1991; 114: 431.
26. Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. Am J Gastroenterol 1993; 88: 590–2.
27. Nolan CM, et al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. Chest 1994; 105: 408–11.
28. Summary of pharmacovigilance assessment paracetamol and warfarin (Bertrand Debeugny 19 May 2005).
29. Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Hepatotoxicity of acetaminofen in combination with interferon and vinblastine. Lancet 1989; i: 1143. PubMed
30. Hendrix CW, et al. Modulation of  $\alpha$ -interferon's antiviral and clinical effects by aspirin, acetaminophen, and prednisone in healthy volunteers. Antiviral Res 1995; 28: 121–31. PubMed .
31. Shriner K, Goetz MB. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. Am J Med 1992; 93: 94–6. PubMed
32. Sattler FR, et al. Acetaminophen does not impair clearance of zidovudine. Ann Intern Med 1991; 114: 937–40. PubMed
33. Burger DM, et al. Pharmacokinetics of zidovudine and acetaminophen in a patient on chronic acetaminophen therapy. Ann Pharmacother 1994; 28: 327–30. PubMed

<p><b>sanofi-aventis</b></p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p><b>Acetaminofén – Cafeína</b></p> <p><b>Versión CCDS V2 LCR 17 Diciembre 2018</b>  <b>Revisión Enero 2.019.</b></p> <p><b>Reemplaza CCSI V1.0 LRC 5 – Nov-2.015 + GLU V 4 - LRC-22-Nov-2013.</b></p>
--	---

34. Kamali F. The effect of probenecid on acetaminofen metabolism and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45: 551–3.
35. Van der Marel CD, et al. Acetaminofen and metabolite pharmacokinetics in infants. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 243–51.
36. Gregoire N, et al. Safety and pharmacokinetics of acetaminofen following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 401–5.
37. Kumpulainen E, et al. Acetaminofen (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. Pediatrics 2007; 119: 766–71.
38. Palmer GM, et al. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. Br J Anaesth 2008; 101: 523–30.
39. Liukas A, et al. Pharmacokinetics of intravenous acetaminofen in elderly patients. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 121–9.
40. Prescott LF, et al. Impaired absorption of acetaminofen in vegetarians. Br J Clin Pharmacol 1993; 36: 237–40.

**Reemplaza Versión de revisión en Enero de 2019:** “Acetaminofén + Cafeína (Acetaminofén CCDS V2 LCR 17 Diciembre 2018). Revisión Enero 2.019”

**Referencias de revisión en Agosto de 2014.**

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

**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 Mayo 2012:**

Paracetamol CDS V2.1. 2003, Paracetamol\_GLU\_01.10.2010, Paracetamol\_GLU\_13.Marzo.2012