

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

I. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 mL de solución para gotas orales contiene:

Paracetamol (acetaminofeno)	10 g
Excipientes	c.s.

Excipientes: Macrogol 400, glicerol, metilparabeno, ácido cítrico anhidro para ajuste de pH, sucralosa, esencia de frambuesa líquida, colorante FD&C rojo N°40.

Cada 1 mL de solución para gotas orales contiene:

Paracetamol	100 mg
Excipientes	c.s.

Excipientes: Macrogol 400, glicerol, metilparabeno, ácido cítrico anhidro para ajuste de pH, sucralosa, esencia de frambuesa líquida, colorante FD&C rojo N°40.

1mL = 35 gotas

II. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Anilidas. Analgésico, antipirético.

Código ATC: N02BE01

III. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de estados dolorosos y febriles leves a moderados

~~Dolor~~

~~Alivio sintomático del dolor leve a moderado.~~⁴⁵⁻⁵⁴⁻⁵⁸⁻¹⁰⁹

~~Recomendado por muchos expertos como analgésico inicial para muchos pacientes;~~⁴⁴⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁸³ ~~sin embargo, se debe considerar el riesgo que existe de adquirir insuficiencia hepática producto de la sobredosis de paracetamol.~~⁷²⁻⁸²⁻⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹²⁻⁹³

~~Automedicación en niños ≥6 años de edad y adultos para el alivio temporal de dolores menores y dolor asociado con dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de espalda, dolor de artritis menor, resfriado común, dolor de muelas y cólicos menstruales.~~⁵⁹

~~Automedicación en lactantes y niños para el alivio temporal de dolores menores y dolor asociado con el resfriado común, gripe, dolor de cabeza, dolor de garganta, inmunizaciones, dolor de muelas, dolores musculares, esguinces y sobreesfuerzo.~~⁵⁴⁻⁶⁶

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

~~Automedicación en combinación fija con aspirina y cafeína para el alivio temporal del dolor leve a moderado asociado con migraña.⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷ Esta combinación también se puede usar para el tratamiento de la migraña severa si los ataques anteriores han respondido a analgésicos no opiáceos similares o AINEs.⁶⁶~~

~~Tratamiento sintomático del dolor asociado a la osteoartritis; considerado un fármaco de elección inicial para el manejo del dolor en pacientes con osteoartritis.⁴⁴⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸~~

~~Usado en combinación fija con otros agentes (p. Ej., Clorfenamina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, fenilefrina, pseudoefedrina) para el alivio a corto plazo de dolores menores, dolor de cabeza, fiebre y / u otros síntomas (p. ej., rinitis, estornudos, lagrimeo, picazón en los ojos, picazón oronasofaríngea, congestión nasal, tos) asociados con la rinitis alérgica estacional (por ejemplo, fiebre del heno), otras alergias de las vías respiratorias superiores o el resfriado común.⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹~~

~~Tratamiento del dolor en varias combinaciones con aspirina, cafeína, opiáceos u otros agentes.⁴⁴⁰ Uso oral en combinación con un opiáceo (p. ej., codeína, exicodona) produce un mayor efecto analgésico que el producido solo por paracetamol o por encima de dosis del opiáceo.~~

~~— Fiebre~~

~~Reducción de la fiebre.⁴⁰⁹⁻⁴¹⁰~~

~~Automedicación para reducir la fiebre en lactantes, niños y adultos.⁵⁴⁻⁵⁸⁻⁶⁶~~

IV. POSOLOGÍA

"La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg de peso dividida en dosis de 10 mg/kg hasta un máximo de 6 veces al día o bien, dividida en dosis de 15 mg/kg, administradas hasta un máximo de 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 horas entre dosis".

Posología La dosis a administrar por kilo de peso corporal en niños, es de 10 a 15 mg por kilo de peso, la que puede ser administrada hasta 4 veces al día, con una dosis máxima diaria de 60 miligramos por kilo de peso, no debiendo sobrepasar las dosis diarias (en 24 horas) siguientes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Niños de 2 a 4 años: No administrar más de 720 miligramos al día.

- Niños de 4 a 6 años: No administrar más de 960 miligramos al día.

- Niños de 6 a 9 años: No administrar más de 1.260 miligramos al día.

- Niños de 9 a 11 años: No administrar más de 1.740 miligramos al día.

- Niños de 11 a 12 años: No administrar más de 2.160 miligramos al día.

Las dosis en niños menores de 2 años deben ser consultadas al médico.

Advertencias

No administrar por más de cinco días en caso de dolor, por más de tres días en caso de fiebre, o por más de dos días en caso de dolor de garganta, sin consultar al médico. El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.

Administración pediátrica

~~Para preparaciones líquidas (p. Ej., Solución, suspensión), use el dispositivo de dosificación calibrado provisto por el fabricante para medida de la dosis.⁵⁴⁻¹⁰⁰~~

~~Se pueden usar tabletas de desintegración oral de 80 mg en niños ≥ 2 años de edad.⁵⁴⁻⁶⁶~~

~~Comprimidos de 160 mg que se desintegran por vía oral o tabletas convencionales de 325 mg se usan comúnmente en niños ≥ 6 años de edad.⁵⁴⁻⁵⁸⁻⁶⁶~~

~~Las tabletas que se desintegran oralmente se deben disolver en la boca o se deben masticar antes de tragar.⁶⁷~~

~~La FDA recomienda que los farmacéuticos que reciban recetas de preparados de combinación fija que contengan > 325 mg de paracetamol por unidad de dosificación, contactar al prescriptor para discutir el uso de una preparación que contenga ≤ 325 mg del medicamento por unidad de dosificación.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵~~

~~La dosis en niños debe guiarse por el peso corporal.⁵⁴⁻⁶⁷~~

~~Dolor y fiebre~~

~~La dosis puede administrarse cada 4-6 horas según sea necesario (hasta 5 veces en 24 horas).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

~~Dosis para la automedicación del dolor en niños de hasta 11 años de edad.⁵⁴⁻⁶⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹~~

Edad	Peso	Dosis vía oral
<3 meses	2,7-5 Kg	40 mg
4-11 meses	5-8 Kg	80 mg
12-23 meses	8-11 Kg	120 mg
2-3 años	11-16 Kg	160 mg
4-5 años	16-21 Kg	240 mg
6-8 años	22-27 Kg	320 mg
9-10 años	27-32 Kg	400 mg
11 años	33-43 Kg	480 mg

~~Para la automedicación en niños ≥ 12 años de edad, 650 mg cada 4-6 horas o 1 g cada 6 horas, según sea necesario.⁵⁸⁻⁹⁷ (Ver Límites de prescripción en Dosificación y Administración).~~

V. LÍMITES DE PRESCRIPCIÓN

Pacientes pediátricos

Dolor

~~No exceda la dosis diaria recomendada.⁵¹⁻⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴⁻⁶⁷ Para la automedicación en niños ≥ 12 años de edad, algunos los fabricantes recomiendan una dosis máxima de 3 g al día.⁹⁷~~

~~La automedicación no debe exceder los 5 días (en niños de 2 a 11 años de edad) o 10 días (en niños ≥ 12 años de edad).⁵⁴⁻⁹⁷⁻⁹⁸~~

Fiebre

~~No exceda la dosis diaria recomendada.~~

~~Para la automedicación en niños ≥ 12 años de edad, algunos los fabricantes recomiendan una dosis máxima de 3 g al día.~~

~~La automedicación no debe exceder los 3 días.⁵⁴⁻⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹~~

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

La reducción de la dosis diaria total puede estar justificada en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática.¹⁰⁹ (Ver Precauciones Daño Hepático.)

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Insuficiencia renal

Pueden justificarse intervalos de dosificación más largos y una dosis diaria total reducida en pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{cr} \leq 30$ ml / minuto).¹⁰⁹

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al paracetamol o cualquier ingrediente en la formulación.^{54 58 109}

Insuficiencia hepática grave o hepatopatía grave.¹⁰⁹

VII. ADVERTENCIAS / PRECAUCIONESEfectos hepáticos

La ingesta de una sola dosis tóxica o múltiples dosis excesivas puede provocar hepatotoxicidad.^{54 55} Cerca del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. se deben a una sobredosis inadvertida.^{82 85 86 87 88 90 91} Luego de una sospecha de sobredosis, evalúe la necesidad del tratamiento con antídoto (acetilcisteína).^{58 59 60 64}

En un estudio en personas sanas que recibieron 4 g diarios por 14 días de Paracetamol vía oral, presentaron aumento de las concentraciones séricas de ALT.⁶⁹

Según estudio clínico en pacientes que se administra paracetamol IV, presentaron un aumento en las concentraciones de la enzima hepática AST.¹⁰⁹

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, hepatopatía, alcoholismo, desnutrición crónica, hipovolemia severa (p. ej., como resultado de deshidratación o pérdida de sangre) o insuficiencia renal crónica ($Cl_{cr} \leq 30$ ml / minuto).¹⁰⁹

Está contraindicado en personas con insuficiencia hepática grave o hepatopatía grave.¹⁰⁹

– Reacciones de sensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad

Por ejemplo, anafilaxia, urticaria, erupción cutánea, prurito, dificultad respiratoria, hinchazón de la cara, boca o garganta informado raramente.^{58 109} Si se producen tales reacciones, suspenda inmediatamente el medicamento.^{54 58 109}

Sensibilidad al Sulfito

Algunas formulaciones contienen sulfitos, que pueden causar reacciones de tipo alérgico (incluida la anafilaxia que puede llevar a la muerte, o menos severos episodios asmáticos) en ciertos individuos susceptibles.¹¹⁰

Reacciones dermatológicas

Reacciones dermatológicas graves y potencialmente fatales (p. Ej., Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL**

generalizada) informada raramente.^{100 101 102 103} Puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia.¹⁰⁰

A pesar de que los AINEs pueden causar reacciones similares, la sensibilidad cruzada con paracetamol no parece ocurrir.¹⁰⁰

Descontinuar a la primera aparición de erupción o cualquier otra manifestación de hipersensibilidad.¹⁰⁹

Uso de múltiples preparaciones que contienen paracetamol.

No use múltiples preparaciones que contengan paracetamol de forma concomitante.^{54 58 66}

Uso de combinaciones fijas

Cuando se usa en combinación fija con otros agentes (p. Ej., Aspirina, cafeína, clorfenamina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, agonistas opiáceos, fenilefrina, pseudoefedrina), tenga en cuenta las precauciones, precauciones y contraindicaciones asociadas con el (los) agente (s) concomitante (es).^{55 75 76 77 78 79 80 81}

Debido a que muchos medicamentos de venta libre y recetados contienen paracetamol,^{68 70 82 84 85 86 87 88 89 90 93} el uso concomitante de más de una preparación que contenga paracetamol puede tener consecuencias adversas (p. ej., sobredosis de paracetamol).^{68 82 84 85 86 87 88 89 90 93} Evite el uso concomitante.

Cuando se usa en combinación fija con un analgésico opiáceo, un aumento en la dosificación de la combinación fija (debido a la tolerancia al opiáceo) puede aumentar el riesgo de sobredosis inadvertida de paracetamol.^{85 91} Para minimizar ese riesgo, la FDA solicitó a los fabricantes que reformularan las preparaciones combinadas para limitar la cantidad de paracetamol a 325 mg por unidad de dosificación.⁸⁸

La FDA recomienda que los médicos dejen de recetar y dispensar medicamentos recetando preparaciones combinadas que contienen >325 mg de paracetamol por unidad de dosificación.^{104 93}

Enmascaramiento de la fiebre

Los efectos antipiréticos pueden enmascarar la presencia de fiebre.¹⁰⁹

Riesgo de daño hepático severo con el uso de dosis excesivas, con el uso concomitante de múltiples preparaciones que contienen paracetamol, y en aquellos que consumen cantidades sustanciales de alcohol (por ejemplo, ≥3 bebidas alcohólicas por día) de forma concomitante.^{71 72}

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Poblaciones específicasEl embarazo

Los datos epidemiológicos sobre el uso de paracetamol por vía oral en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de complicaciones de malformaciones congénitas en neonatos expuestos en el útero.¹⁰⁹

Comúnmente utilizado durante todas las etapas del embarazo para analgesia y antipirresis.^{107 108} Aunque pese que no estaba asociado con riesgo en la descendencia, algunos informes recientes han cuestionado esta evaluación, especialmente con el uso frecuente de la madre o en casos que involucren variabilidad genética.^{107 108}

La FDA revisó datos sobre una posible asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad) en niños y anunció en enero de 2015 que los datos eran inclusivos.¹⁰⁷ Algunos expertos dicen que al igual que con todo uso de drogas durante el embarazo, se debe evitar el uso *habitual* de paracetamol.¹⁰⁷

Lactancia

Distribuido en leche en pequeñas cantidades después de la administración oral.¹⁰⁶

¹⁰⁹ Los datos indican que aproximadamente el 1-2% de la cantidad la dosis materna diaria es ingerida por el lactante.¹⁰⁹

Se ha reportado exantema maculopapular en un lactante alimentado con leche materna; erupción resuelta cuando la madre suspendió el uso de paracetamol y reapareció cuando ella reanudó su uso.^{107 109}

Uso pediátrico

Se informó hepatotoxicidad grave y muerte en niños que aparentemente recibieron dosis de paracetamol superiores a lo recomendado^{49 50 51 52 53} (10-15 mg / kg por dosis con un máximo de 5 dosis por día) para niños.^{49 51} Contribuyendo factores que incluyen la interpretación incorrecta de la información de dosificación o la falta de lectura de dicha información, uso de dosificación excesiva debido a la percepción de que los efectos terapéuticos deseados no se habían logrado, y falta de conocimiento sobre la posible toxicidad del paracetamol en dosis excesivas.^{50 51 52 53}

Sobredosis inadvertida, posiblemente han resultado en falla hepática y muerte, después de la confusión sobre diferentes concentraciones de paracetamol (p. ej., 80 mg / 0,8 ml, 80 mg / ml, 160 mg / 5 ml) contenidas en diversos preparados.^{94 95 96}

Para minimizar la confusión de dosificación, la FDA recomendó que solo una concentración de líquido de paracetamol estará disponible para el uso de OTC en todos los pacientes pediátricos.⁹⁴

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Riesgo de sobredosis y toxicidad (incluida la muerte) en niños <2 años de edad que reciben preparados que contienen antihistamínicos, antitusígenos, expectorantes y descongestionantes nasales solos o en combinación para aliviar los síntomas de Infección del tracto respiratorio.^{73 74} Evidencia limitada de eficacia para estas preparaciones para el resfriado y la tos en este grupo de edad; las dosis apropiadas no establecidas.⁷³

La FDA recomienda que los padres y cuidadores cumplan con las instrucciones de dosificación y advertencias en el etiquetado del producto que acompaña a la preparación y consulte a un médico acerca de cualquier inquietud.

Eficacia del paracetamol IV para analgesia y antipirenesis no establecida en niños <2 años de edad.

VIII. INTERACCIONES

Fármacos que afectan las enzimas microsomales hepáticas

Los fármacos que inducen o regulan el CYP2E1 pueden alterar el metabolismo del paracetamol y aumentar su potencial hepatotóxico.¹⁰⁹ Importancia clínica no establecida.¹⁰⁹

Fármacos específicos

FARMACO	INTERACCIÓN	COMENTARIOS
Alcohol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol. ^{1 2 3 4 5 7 8 9 10 11 12 13 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30}	Evitar el consumo regular o excesivo de paracetamol con el consumo crónico de alcohol. ^{26 27 32 58}
Anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína)	Aumenta la transformación de paracetamol a metabolitos hepatotóxicos, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. ^{34 35 36 37 38 39 40}	Limitar la automedicación de paracetamol. ⁴⁰ No requiere ajuste de dosis. ^{37 38 39}
Anticoagulantes orales	Posible incremento PT. ^{42 43}	Importancia clínica cuestionada. ¹¹⁰
Aspirina	Sin inhibición del efecto antiplaquetario de la aspirina. ³¹	
Isoniazida	Posible aumento de riesgo de hepatotoxicidad. ⁴¹	Limitar la automedicación. ⁴¹
Fenotiazina	Posible aumento de riesgo de hipotermia severa. ¹¹⁰	

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

IX. MECANISMO DE ACCIÓN

Derivado no opiáceo sintético de *p*-aminofenol.

Posee acción analgésica y actividad antipirética.

Inhibidor débil y reversible de la ciclooxigenasa-isoforma no específica en dosis de 1 g diario.³¹ Efecto inhibitor sobre la ciclooxigenasa-1 es limitado; no inhibe la función plaquetaria.³¹

El paracetamol reduce la fiebre al inhibir la formación y liberación de prostaglandinas en el SNC y mediante la inhibición de pirógenos endógenos en el centro termorregulador hipotalámico.¹¹¹

X. FARMACOCINÉTICA

– Absorción

Biodisponibilidad

Se absorbe bien después de la administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima dentro de los 10-60 minutos (preparaciones de liberación convencional) o 60-120 minutos (preparaciones de liberación prolongada).¹¹⁰

Absorción pobre o variable después de la administración rectal; variación considerable en las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas; el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es sustancialmente más prolongado que después de la administración oral.^{61 62 63}

– Distribución

Se distribuye rápidamente a la mayoría de los tejidos del cuerpo excepto la grasa.^{109 110}

Cruza la placenta^{45 107} y se distribuye en la leche materna en pequeñas cantidades.^{45 107 109}

La unión a proteínas plasmáticas es de 10-25%.^{109 110}

– Metabolismo

Metabolizado principalmente por conjugación de sulfato y glucurónido; pequeñas cantidades (5-10%) oxidadas por CYP-dependiente (principalmente CYP2E1) a un metabolito tóxico, *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (*NAPQI*).

NAPQI se desintoxica por glutatión y eliminado; cualquier metabolito tóxico remanente puede unirse a los hepatocitos y causar necrosis celular.^{19 61}

– Eliminación

Principalmente se excreta en la orina como metabolitos conjugados.

La vida media de eliminación, según informes es de 1,25 – 3 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Poblaciones especiales

Después de dosis tóxicas o en pacientes con daño hepático, la vida media en plasma puede prolongarse.¹¹⁰

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, los metabolitos conjugados de paracetamol pueden acumularse.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker JD Jr, de Carle DJ, Anuras S. Chronic excessive acetaminophen use and liver damage. *Ann Intern Med.* 1977; 87:299-301. [PubMed 900673]
2. Black M, Raucy J. Acetaminophen, alcohol, and cytochrome P-450. *Ann Intern Med.* 1986; 104:427-8. [PubMed 3946982]
3. Dietz AJ Jr, Wahbe Khalil SK, Nygard G et al. Acetaminophen kinetics in the alcoholic. *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 31:218.
4. Dietz AJ Jr, Carlson JD, Wahba Khalil SK et al. Effects of alcoholism on acetaminophen pharmacokinetics in man. *J Clin Pharmacol.* 1984; 24:205-8. [PubMed 6725622]
5. Emby DJ, Fraser BN. Hepatotoxicity of paracetamol enhanced by ingestion of alcohol: report of two cases. *South African Med J.* 1977; 51:208-9. 4/1/2018 Acetaminophen Monograph for Professionals - Drugs.com
6. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity. *JAMA.* 1986; 256:1893-4. [PubMed 3761493]
7. Kartsonis A, Reddy KR, Schiff ER. Alcohol, acetaminophen, and hepatic necrosis. *Ann Intern Med.* 1986; 105:138-9. [PubMed 3717790]
8. Lesser PB, Vietti MM, Clark WD. Lethal enhancement of therapeutic doses of acetaminophen by alcohol. *Digest Dis Sci.* 1986; 31:103-5. [PubMed 3940815]
9. Licht H, Seeff LB, Zimmerman HJ. Apparent potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *Ann Intern Med.* 1980; 92:511. [PubMed 7362155]
10. McClain CJ, Kromhout JP, Peterson FJ et al. Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *JAMA.* 1980; 244:251-3. [PubMed 7382090]
11. Mitchell JR. Acetaminophen toxicity. *N Engl J Med.* 1988; 319:1601-2. [PubMed 3200269]
12. O'Dell JR, Zetterman RK, Burnett DA. Centrilobular hepatic fibrosis following acetaminophen-induced hepatic necrosis in an alcoholic.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

JAMA. 1986; 255:2636-7. [PubMed 3701979]

13. Peterson FJ, Holloway DE, Erickson RR et al. Ethanol induction of acetaminophen toxicity and metabolism. *Life Sci*. 1980; 27:1705-11. [PubMed 7442469]
14. Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children: treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. *Am J Dis Child*. 1984; 138:428-33. [PubMed 6711498]
15. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med*. 1986; 104:399-404. [PubMed 3511825]
16. Wright N, Prescott LF. Potentiation by previous drug therapy of hepatotoxicity following paracetamol overdosage. *Scott Med J*. 1973; 18:56-8. [PubMed 4699828]
17. Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut*. 1988; 29:1153-7. [PubMed 3197987]
18. Prescott LF, Critchley JA. Drug interactions affecting analgesic toxicity. *Am J Med*. 1983; 75(Suppl 5A):113-6. [PubMed 6359860]
19. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG et al. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med*. 1981; 141(Suppl 3):380-5. [PubMed 7469629]
20. Johnson MW, Friedman PA, Mitch WE. Alcoholism, nonprescription drug and hepatotoxicity: the risk from unknown acetaminophen ingestion. *Am J Gastroenterol*. 1981; 76:530-3. [PubMed 7331985]
21. Lyons L, Studdiford JS, Sommaripa AM. Treatment of acetaminophen overdosage with N-acetylcysteine. *N Engl J Med*. 1977; 296:174. [PubMed 831082]
22. Leist MH, Gluskin LE, Payne JA. Enhanced toxicity of acetaminophen in alcoholics: report of three cases. *J Clin Gastroenterol*. 1985; 7:55-9. [PubMed 3980965]
23. Sato C, Lieber CS. Mechanism of the preventive effect of ethanol on acetaminophen-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981; 218:811-5. [PubMed 7264963]
24. Sato C, Nakano M, Lieber CS. Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by acute ethanol administration in the rat: comparison with carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981; 218:805-10. [PubMed 7264962]
25. Sato C, Matsuda Y, Lieber CS. Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology*. 1981; 80:140-8. [PubMed 7192662]

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

26. Acetaminophen/Ethanol. In: Tatro DS, Olin BR, Hebel SK eds. Drug interaction facts. St. Louis: JB Lippincott Co; 1990(April):5.
27. Ethanol (ethyl alcohol) interactions: acetaminophen (Tylenol). In: Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc; 1993:525-6.
28. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*. 1994; 272:1845-50. [PubMed 7990219]
29. Strom BL. Adverse reactions to over-the-counter analgesics taken for therapeutic purposes. *JAMA*. 1994; 272:1866-7. [PubMed 7990222]
30. Bonkovsky HL. Acetaminophen hepatotoxicity, fasting, and ethanol. *JAMA*. 1995; 274:301. [PubMed 7609254]
31. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001; 345:1809-17
32. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med*. 1986; 104:399- 404. [PubMed 3511825]
33. Reviewers' comments (personal observations).
34. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet*. 1995; 346:547-52. [PubMed 7658783]
35. Minton NA, Henry JA, Frankel RJ. Fatal paracetamol poisoning in an epileptic. *Hum Toxicol*. 1988; 7:33-4. [PubMed 3346037]
36. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG et al. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol*. 1992; 11:265-70. [PubMed 1354974]
37. Acetaminophen/carbamazepine. In: Tatro DS, Olin BR, Hebel SK eds. Drug interaction facts. St. Louis: JB Lippincott Co; 1990(Jan):3.
38. Acetaminophen/hydantoin. In: Tatro DS, Olin BR, Hebel SK eds. Drug interaction facts. St. Louis: JB Lippincott Co; 1990(Apr):6.
39. Acetaminophen/barbiturates. In: Tatro DS, Olin BR, Hebel SK eds. Drug interaction facts. St. Louis: JB Lippincott Co; 1990(Apr):2.
40. Phenytoin (Dilantin) interactions: acetaminophen (Tylenol). In: Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc; 1993:346.
41. Isoniazid (INH) interactions: acetaminophen (Tylenol). In: Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc; 1993:231.
42. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998; 279:657-62.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

[PubMed 9496982]

43. Bartle WR, Blakely JA. Potentiation of warfarin anticoagulation by acetaminophen. *JAMA*. 1991; 265:1260. [PubMed 1995971]
44. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW et al. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:1905-15. [PubMed 11014340]
45. USP DI: drug information for the health care professional. 27th ed. Greenwood Village, CO: Micromedex, Inc; 2007;1:15-21.
46. Oddis CV. New perspectives on osteoarthritis. *Am J Med*. 1996; 100:2A-10S-2A-15S.
47. Schnitzer TJ. Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain. *Am J Med*. 1998; 105:45S-52S. [PubMed 9715834]
48. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ*. 1998; 317:526-30. [PubMed 9712607]
49. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*. 1998; 132:22-27. [PubMed 9469995]
50. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr*. 1998; 132:5-8. [PubMed 9469992]
51. Heubi JE, Bien JP. Acetaminophen use in children: more is *not* better. *J Pediatr*. 1997; 130:175-7. [PubMed 9042116]
52. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*. 1997; 130:300-4. [PubMed 9042136]
53. Anderson BD, Shepherd JG, Klein-Schwartz W. Outcome of acetaminophen overdose. *J Pediatr*. 1998; 132:1080. [PubMed 9627615]
54. McNeil Consumer. Infants' Tylenol acetaminophen Concentrated Drops; Children's Tylenol acetaminophen Suspension Liquid and Soft Chews Chewable Tablets; Junior Strength Tylenol acetaminophen Soft Chews Chewable Tablets. In: Physicians' desk reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc; 2002:2014-16
55. Bristol-Myers. Excedrin Migraine (acetaminophen, aspirin, and caffeine) tablets product information. In Physician' desk reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc; 2002. 1070
56. Cruzan S. FDA approves first OTC drug for relief of migraine pain. FDA Talk Paper. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 1998 Jan 14.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

57. Bristol-Myers. Excedrin Migraine (acetaminophen, aspirin, and caffeine) tablets product monograph. Princeton, NJ; 1997.
58. McNeil. Regular Strength Tylenol acetaminophen Tablets; Extra Strength Tylenol acetaminophen Gelcaps, Geltabs, Caplets, Tablets; Extra Strength Tylenol acetaminophen Adult Liquid Pain Reliever; Tylenol acetaminophen Arthritis Pain Extended Relief Caplets. In Physicians' desk reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc; 2002:2009-10.
59. Acetaminophen (paracetamol). In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G et al., eds. Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkens; 1997:180-95.
60. Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf.* 2001; 204:513-12.
61. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2001; 108:1020-4. [PubMed 11581462]
62. van Lingen RA, Deinum HT, Quak CME et al. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66:509-15. [PubMed 10579478]
63. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology.* 1997; 87:244-52. [PubMed 9286887]
64. Poisindex Managements: Acetaminophen-Acute. 26 Jul 2002. From Micromedex web site.
65. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management of acute attacks. St. Paul, MN; 2001. From the American Academy of Neurology web site.
66. McNeil Consumer. Infants' Tylenol (acetaminophen) Concentrated Drops, Children's Tylenol (acetaminophen) Suspension Liquid and Meltaways, and Junior Tylenol (acetaminophen) Meltaways product information. In: PDR.net [database online]. Montvale, NJ: Thomson Healthcare; 2005. Undated. Accessed 2005 Sept 30.
67. McNeil Consumer. Children's Tylenol (acetaminophen) Dosing Chart. In: PDR.net [database online]. Montvale, NJ: Thomson Healthcare; 2005. Undated. Accessed 2005 Sept 30
68. US Food and Drug Administration Letter to State Boards of Pharmacy: Acetaminophen hepatotoxicity and nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-related gastrointestinal and renal toxicity. 2004 Jan 22. From FDA website.) Accessed 19 Oct 2006.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

69. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily; a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296: 87-93. [PubMed 16820551]
70. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C et al. Estimates of acetaminophen (paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15:398-405. [PubMed 16294364]
71. US Food and Drug Administration. Questions and answers on proposed rule for labeling changes to over-the-counter pain relievers. 2006 Dec 19. From FDA website.) Accessed 28 Dec 2006.
72. US Food and Drug Administration. Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; proposed amendment of the tentative final monograph; required warnings and other labeling. 21 CFR Parts 201 and 343. Proposed rule. [Docket No. 1977N-0094L]. *Fed Regist*. 2006; 71:77314-52.
73. Srinivasan A, Budnitz D, Shehab N et al. Infant deaths associated with cough and cold medications—two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56:1-4. [PubMed 17218934]
74. US Food and Drug Administration. Cough and cold medications in children less than two years of age. Rockville, MD; 2007 Jan 12. From FDA website.
75. McNeil-PPC. Sinutab Sinus (acetaminophen and phenylephrine hydrochloride) caplets patient information. From McNeil-PPC website. Accessed 2008 Feb 27.
76. BF Ascher & Company Inc. Ornex (acetaminophen and pseudoephedrine hydrochloride) caplets patient information. From BF Ascher website. Accessed 2008 Feb 28.
77. Novartis Consumer Health, Inc. Excedrin PM (acetaminophen and diphenhydramine citrate) caplets patient information. From Novartis Consumer Health website. Accessed 2008 Feb 28.
78. McNeil-PPC. Benadryl Severe Allergy & Sinus Headache (acetaminophen, diphenhydramine hydrochloride, and phenylephrine hydrochloride) caplets patient information. From McNeil-PPC website. Accessed 2008 Feb 28.
79. Bayer HealthCare. Alka-Seltzer Plus Day (acetaminophen, dextromethorphan hydrobromide, and phenylephrine hydrochloride) & Night (acetaminophen, dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate, and phenylephrine hydrochloride) tablets patient information. From Bayer HealthCare website. Accessed 2008 Feb 28.
80. Bayer HealthCare. Alka-Seltzer Plus Cold & Cough Formula (acetaminophen, chlorpheniramine maleate, dextromethorphan

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

hydrobromide, and phenylephrine hydrochloride) tablets patient information. From Bayer HealthCare website. Accessed 2008 Feb 28.

81. McNeil-PPC, Inc. Tylenol Sinus Severe Congestion Daytime (acetaminophen, guaifenesin, and pseudoephedrine hydrochloride) Cool Burst caplets patient information. From McNeil-PPC website. Accessed 2008 Feb 28.
82. McNeil Consumer Healthcare. Tylenol professional product information. 2010. From Tylenol Professional website. Accessed 2011 Sep 23.
83. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacologic Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatrics Soc.* 2009; 57:1331-46.
84. US Food and Drug Administration. Acetaminophen overdose and liver injury—background and options for reducing injury. Option paper prepared by Center for Drug Evaluation and Research for FDA's Drug Safety and Risk Management Committee. From FDA website. Accessed 2011 Sep 23.
85. Acetaminophen Hepatotoxicity Working Group, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Recommendations for FDA interventions to decrease the occurrence of acetaminophen hepatotoxicity. 2008 Feb 26. From FDA website. Accessed 2011 Sep 23.
86. National Council for Prescription Drug Programs, Work Group (WG 10) Professional Services, Acetaminophen Best Practices Task Group. NCPDP recommendations for improved prescription container labels for medicines containing acetaminophen. 2011 Jul. From NCPDP website. Accessed 2011 Sep 23.
87. Institute for Safe Medication Practices. Don't hide the acetaminophen. Medication Safety Alert. 2006; 5(Mar):1-2.
88. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. Rockville, MD; 2011 Jan 13. From FDA website. Accessed 2011 Mar 27.
89. US Food and Drug Administration. Organ-specific warnings; internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; final monograph. 21 CFR Part 201 [Docket No. FDA-1977-N0013 (formerly Docket No. 1977N-0094L)] *Fed Regist.* 2009; 74:19385-409.
90. Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al for the Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005; 42:1364-72. [PubMed 16317692]
91. Lee WM. Acetaminophen-related acute liver failure in the United States.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Hepatol Res. 2008; 38(suppl 1):S3-8. [PubMed 19125949]

92. Kuffner ER. Dear healthcare professional letter on plans for new dosing instructions for Tylenol. Fort Washington, PA: McNeil Consumer Healthcare; 2011 Jul 28. From McNeil website. Accessed 2011 Sep 23.
93. Acetaminophen Awareness Coalition. Know your dose. What is acetaminophen: about the ingredient. From Know Your Dose website. Accessed 2011 Sep 23.
94. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: addition of another concentration of liquid acetaminophen marketed for infants. Rockville, MD; 2011 Dec 22. From FDA website.
95. US Food and Drug Administration. Know Concentration Before Giving Acetaminophen to Infants. Rockville, MD; 2011 Dec 22. From FDA website.
96. US Food and Drug Administration. Questions and Answers: Important change in concentration for over-the-counter (OTC) liquid acetaminophen marketed for infants. Rockville, MD; 2011 Dec 22. From FDA website.
97. McNeil-PPC. Tylenol Extra Strength (acetaminophen) caplets, rapid release gels, EZ tabs, and rapid blast liquid patient information. From McNeil-PPC website. Accessed 12 Feb 7.
98. McNeil-PPC. Infants' Tylenol (acetaminophen) oral suspension liquid patient information. From McNeil-PPC website. Accessed 12 Feb 8.
99. McNeil-PPC. Children's Tylenol (acetaminophen) oral suspension liquid patient information. From McNeil-PPC website. Accessed 12 Feb 8.
100. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen. Rockville, MD; 2013 Aug 1. From FDA website. Accessed 2013 Aug 15.
101. Halevi A, Ben-Amitai D, Garty BZ. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother.* 2000; 34:32-4. [PubMed 10669183]
102. Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010 Mar-Apr; 38:99-100.
103. Leger F, Machet L, Jan V et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with paracetamol. *Acta Derm Venereol.* 1998; 78:222-3. [PubMed 9602233]
104. US Food and Drug Administration. FDA recommends health care professionals discontinue prescribing and dispensing prescription combination drug products with more than 325 mg of acetaminophen to

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

GESIDOL INFANTIL SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

protect consumers. Rockville, MD; 2014 Jan 14. From FDA website.

- 105.US Food and Drug Administration. FDA reminds health care professionals to stop dispensing prescription combination drug products with more than 325 mg of acetaminophen. Rockville, MD; 2014 Apr 28. From FDA website.
- 106.McNeil Consumer Healthcare. Tylenol 8 HR Extended Release Caplets. From Tylenol Professional website. Accessed 2014 Oct 23.
107. Acetaminophen. In: Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015:8-12.
- 108.US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. Rockville, MD; 2015 Jan 9. From FDA website.
- 109.Mallinckrodt Pharmaceuticals. Ofirmev (acetaminophen) injection prescribing information. Hazelwood, MO; 2014 Dec.
- 110.AHFS drug information 2003. McEvoy GK, ed. Acetaminophen. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2003: page 2077-85.
- 111.TYLENOL (R) oral, paracetamol oral. McNeil Consumer Healthcare, Skillman, NJ, 2010.