

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL****FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Paracetamol solución para ~~perfusión~~ ~~infusión~~ 10 mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 10 mg de Paracetamol

Excipientes c.s.: Manitol, fosfato disódico dihidratado, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, cisteína clorhidrato monohidrato, agua para inyectable

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para ~~perfusión~~ ~~infusión~~.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Paracetamol solución para ~~perfusión~~ ~~infusión~~ 10 mg/mL está indicado en adultos y niños mayores de 2 años para:

- El tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía,
- El tratamiento a corto plazo de la fiebre,

Cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando no son posibles otras vías de administración.

4.2 Posología y forma de administración

Vía intravenosa.

El vial de 100 mL está restringido a adultos, adolescentes y niños que pesan más de 33 kg.

El vial de 50 ml está restringido a niños mayores de 2 años que pesan menos de 33 kg.

Dosificación

La dosis está basada en el peso del paciente (consulte la tabla de dosificación a continuación).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL**

Peso del Paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo de solución para perfusión infusión de paracetamol 10 mg/ml por administración sobre la base de límites de peso superior del grupo (mL)**	Dosis máxima diaria*
>10 kg a ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5ml/kg	49,5 mL	60 mg/Kg, No superior a 2 g
>33 kg a ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5ml/kg	75 mL	60 mg/Kg, No superior a 3 g
>50 kg y con factor de riesgo adicional a hepatotoxicidad	1 g	100 mL	100 mL	3 g
>50 kg y sin factor de riesgo adicional a hepatotoxicidad	1 g	100 mL	100 mL	4 g

*Dosis Máxima Diaria: La dosis máxima diaria tal como se presenta en la tabla anterior, es para pacientes que no están recibiendo otros medicamentos que contienen paracetamol y debe ajustarse en consecuencia teniendo en cuenta dichos medicamentos.

**Pacientes que pesan menos:

- El intervalo mínimo entre cada administración debe ser por lo menos cada 4 horas.
- El intervalo mínimo entre cada administración en pacientes con suficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico, desnutrición crónica.(reservas bajas de glutatión hepático), deshidratación, debe ser no más de 4 dosis administrada en 24 horas.

Modo de Administración:**Riesgo de errores en la administración:**

Tener cuidado para evitar errores de dosificación debido a la confusión ente miligramos (mg) y mililitros (ml), lo que podría dar lugar a una sobredosis accidental y muerte. Tenga cuidado de asegurar la dosis apropiada, comunicada y dispensada. El prescribir incluya tanto la dosis total en mg y la dosis total en volumen. Tengo cuidado de asegurar a dosis medida y administrar exactamente.

Este medicamento es de un solo uso. Todos los restos de solución no utilizados deben desecharse.

Antes de su administración el producto debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas o decoloración.

La solución de paracetamol se administra como una perfusión intravenosa durante 15 minutos. Para la dilución de Paracetamol 10 mg/ml solución para ~~perfusión~~ **infusión** ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

- Hipersensibilidad al principio activo, al clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepatocelular grave (Índice Child-Pugh > 9).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia

Riesgo de errores en la administración:

Tener cuidado para evitar errores de dosificación debido a la confusión ente miligramos {mg} y mililitros (mL), lo que podría dar lugar a una sobredosis accidental y muerte.

Se recomienda usar un tratamiento analgésico oral adecuado tan pronto como sea posible a esta vía de administración.

Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos administrados no contienen paracetamol ni hidrocloreuro de propacetamol.

Dosis mayores de las recomendadas conllevan un riesgo de lesión hepática muy grave. Los síntomas y signos clínicos de lesión hepática (incluyendo hepatitis fulminante, fallo hepático, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica) suelen verse por primera vez después de dos días, y duran hasta un máximo de 4 a 6 días después de la administración. Debe administrarse tratamiento con un antídoto cuanto antes (ver sección 4.9).

Paracetamol debe usarse con especial precaución en casos de:

- Función hepática anormal e insuficiencia hepatocelular (Índice Child-Pugh ≤ 9)
- Trastornos hepatobiliares
- Síndrome de Meulengracht Gilbert (ictericia familiar no hemolítica)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver secciones 4.2. y 5.2)
- Alcoholismo crónico,
- Malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático)
- Uso Nutrición parenteral total (NPT)
- Uso de inductores enzimáticos
- Uso de agentes hepatotóxicos
- En pacientes con deficiencia genética de G-6-FD (favism.o) podría producirse anemia hemolítica debido a la presencia de glutatión reducido tras la administración de paracetamol.
- Deshidratación.

Efectos en análisis de laboratorio

El paracetamol puede afectar a los análisis para determinar ácido úrico cuando se utiliza ácido fosfotúngstico y a los análisis de glucosa en sangre cuando se utiliza glucosa-oxidasa-peroxidasa.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “libre de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El probenecid produce una reducción de casi 2 veces el aclaramiento de paracetamol inhibiendo su conjugación con el ácido glucurónico. Debe considerarse la reducción de la dosis de paracetamol en el tratamiento simultáneo con probenecid.
- La salicilamida puede prolongar la semivida de eliminación de paracetamol.
- El metabolismo del paracetamol puede verse disminuido en pacientes que tomen inductores enzimáticos como la rifampicina, barbituratos, antidepresivos tricíclicos, y algunos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

- Estudios aislados describen hepatotoxicidad inesperada en pacientes que toman alcohol o sustancias inductoras enzimáticas.
- La administración simultánea de paracetamol y cloranfenicol pueden prolongar la acción del cloranfenicol.
- La administración simultánea de paracetamol y AZT (zidovudina) aumenta la tendencia a neutropenia.
- La administración simultánea de paracetamol y anticonceptivos orales puede reducir el tiempo de vida de eliminación del paracetamol.
- El uso concomitante de paracetamol (4 g al día durante al menos 4 días) con anticoagulantes orales pueden producir ligeras variaciones en los valores del INR. En este caso, se deben monitorizar los valores del INR tanto durante la administración como después de su interrupción.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

La experiencia clínica de la administración intravenosa de paracetamol es limitada.

Sin embargo, según datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de paracetamol no se han descrito problemas en la salud del feto/recién nacido.

Datos prospectivos sobre embarazos expuestos a sobredosis no mostraron un incremento en el riesgo de malformación.

No se han realizado estudios reproductivos con la forma intravenosa de paracetamol en animales. Sin embargo, estudios realizados por la vía oral no mostraron malformaciones ni efectos fetotóxicos. No obstante, Paracetamol únicamente debería ser utilizado en el embarazo tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo. En este caso, la posología y la duración recomendadas deben observarse estrictamente.

Lactancia:

Después de la administración oral, paracetamol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se han comunicado efectos indeseables en niños lactantes. En consecuencia usar con precaución en mujeres durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas durante la administración de Paracetamol.

4.8 Reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la siguiente definición de frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Desconocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Como todos los medicamentos que contienen paracetamol, las reacciones adversas son raras o muy raras. Se describen en la siguiente tabla:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL**

Sistema	Raras	Muy raras	Desconocidas
Enfermedades de la sangre y el sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis	
Enfermedades del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (desde una simple erupción cutánea o una urticaria a shock anafiláctico, que precisan la suspensión del tratamiento}, broncoespasmo	
Enfermedades cardíacas			Taquicardia
Enfermedades vasculares	Hipotensión		
Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo			Eritrema, enrojecimiento,
General y lugar de inyección	Malestar		
Investigaciones	Aumento de transaminasas		

4.9 Sobredosis

Existe riesgo de lesión hepática (incluyendo hepatitis fulminante, fallo hepático, hepatitis colestática, hepatitis citolítica), particularmente en sujetos de. Edad avanzada, en niños pequeños, en pacientes con insuficiencia hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes que sufren malnutrición crónica y en pacientes que reciben inductores enzimáticos. En estos casos, la sobredosis puede ser fatal.

Síntomas de sobredosis

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

La sobredosis con una sola administración de 7,5 g o más de paracetamol en adultos o una sola administración de 140 mg/kg de peso corporal en niños, producen una necrosis celular hepática que probablemente inducirá una necrosis completa e irreversible, ocasionando insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede producir coma y a veces muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de los niveles de las transaminasas hepáticas (AST, ALT), del lactato deshidrogenasa y de la bilirrubina junto con una reducción del nivel de protrombina, que pueden aparecer en un intervalo de 12 a 48 horas tras la administración.

Los síntomas clínicos de lesión hepática suelen ser evidentes inicialmente después de dos días, y alcanzar un máximo después de 4 a 6 días.

Tratamiento de la sobredosis

- Hospitalización inmediata.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL**

- Antes de iniciar el tratamiento, y tan pronto como sea posible después de la sobredosificación, tomar una muestra de sangre para analizar el paracetamol en plasma.
- El tratamiento incluye la administración del antidoto, N-acetilcisteína (NAC), por vía intravenosa u oral, a ser posible durante las primeras 10 horas. La N-acetilcisteína puede aportar algún grado de protección incluso pasadas las 10 primeras horas, sin embargo, en estos casos, será necesario prolongar el tratamiento.
- Tratamiento sintomático.
- Deberán realizarse pruebas hepáticas al inicio del tratamiento y deberán repetirse cada 24 horas. En la mayoría de los casos, las transaminasas hepáticas vuelven a la normalidad en una a dos semanas con restauración plena de la función hepática. Sin embargo, en casos muy graves, puede ser necesario un trasplante hepático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos, anilidas.

Código ATC: N02BE01

Aún no se ha establecido el mecanismo exacto de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol. Podría implicar acciones centrales y periféricas.

Paracetamol aporta alivio del dolor que comienza de 5 a 10 minutos tras su administración. El efecto analgésico máximo se obtiene después de 1 hora y la analgesia persiste durante 4 a 6 horas.

Paracetamol reduce la fiebre 30 minutos después de su administración. El efecto antipirético persiste durante al menos 6 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Adultos*****Absorción***

La farmacocinética de paracetamol es lineal hasta 2 g tras la administración intravenosa de una sola dosis o tras la administración repetida durante 24 horas.

La biodisponibilidad de paracetamol después de la perfusión de 500 mg y 1 g de paracetamol es similar a la observada después de la perfusión de 1 g y 2 g de propacetamol (correspondientes a 500 mg y 1 g de paracetamol respectivamente).

La concentración máxima en plasma (C_{max}) de paracetamol observada después de la perfusión intravenosa de 1 g de paracetamol durante 15 minutos es de aproximadamente 15 µg/mL y 30 µg/mL, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de paracetamol es de aproximadamente del L/kg, El paracetamol no se une extensivamente a proteínas plasmáticas (sobre un 10%).

Después de 20 minutos de perfusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (aproximadamente 1,5 µg/ml) en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado siguiendo dos rutas hepáticas principales: conjugación con ácido glucurónico y conjugación con ácido sulfúrico. Esta última ruta se puede saturar rápidamente a posologías que exceden las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (menor del 4%) se metaboliza por el citocromo P450 dando lugar a un intermedio reactivo (N-acetil benzoquinona imina) que, a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL**

dosis normales, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se elimina en la orina después de la conjugación con cisteína y con ácido mercaptúrico.

Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

Eliminación

Los metabolitos de paracetamol se excretan principalmente por la orina. El 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente como conjugado de glucurónido (60-80%) y como conjugados de sulfato (20-30%). Menos de un 5% se elimina de forma inalterada. La vida media en plasma es de 2,7 horas y el aclaramiento corporal total es de 18 L/h.

Recién nacidos, lactantes y niños:

Los parámetros farmacocinéticos del paracetamol observados en niños son similares a los observados en adultos, excepto para la vida media en plasma, que es ligeramente más corta (de 1,5 a 2 horas) que en los adultos. Los niños de hasta 10 años excretan significativamente menos conjugados de glucurónido y más conjugados de sulfato que los adultos.

Tabla: Edad relacionada con los valores farmacocinéticos (aclaramiento estándar, *CL_{std}/F_{oral} (L.h⁻¹ 70 kg⁻¹).

Edad	Peso (kg)	CL _{std} /F _{oral} (L.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
2 años (edad post natal)	12	15,6
5 años (edad post natal)	20	16,3
8 años (edad post natal)	25	16,3

* CL_{std} es el aclaramiento estimado en la población

Poblaciones especiales*Insuficiencia renal*

En casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 mL/min), la eliminación de paracetamol se retrasa ligeramente, variando la vida media de eliminación de 2 a 5,3 horas. Para los conjugados de glucurónido y de sulfato, en los sujetos con insuficiencia renal grave la velocidad de eliminación es 3 veces más lenta que en los sujetos sanos. Por lo tanto, se recomienda que, cuando se administre paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤30 mL/min), se aumente el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas (ver sección 4.2).

Sujetos de edad avanzada

La farmacocinética y el metabolismo del paracetamol no se modifican en sujetos de edad avanzada. En esta población no se requiere ningún ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos más allá de la información incluida en otras secciones de la ficha técnica.

Los estudios sobre la tolerancia local de paracetamol en ratas y conejos mostraron buena tolerabilidad. Se ha comprobado la ausencia de hipersensibilidad retardada por contacto en cobayas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos exceptuando los mencionados en el punto 6.5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL****6.2 Periodo de eficacia**

24 meses, almacenado a no más de 30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Si se diluye en una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) o en una solución de 50 mg/ml de glucosa (5%), la solución también debe utilizarse inmediatamente.

De todos modos, si la solución diluida no se utiliza inmediatamente, no debe guardarse durante más de 4 horas (incluido el tiempo de infusión).

6.3 Precauciones especiales de almacenamiento

No refrigerar o congelar.

Para condiciones de almacenamiento del producto diluido, ver sección 6.2

6.4 Instrucciones de uso/manipulación**Manipulación**

Como todas las soluciones para perfusión presentadas en viales de vidrio, se recuerda la necesidad de supervisarlas cuidadosamente, sobre todo al final de la perfusión, independientemente de la vía de perfusión. Esta monitorización al final de la perfusión es particularmente importante en el caso de las perfusiones por vía central, para evitar embolias gaseosas.

Compatibilidad

Paracetamol solución para: ~~perfusión infusión~~ 10 mg/mL puede diluirse en una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%) o en una solución de glucosa 50 mg/mL (5%) hasta un décimo, **es estable durante 4 horas almacenado entre 2°C y 8°C.** (Un volumen de paracetamol solución para ~~perfusión infusión~~ 10 mg/mL diluido en 9 volúmenes). La solución diluida debe ser inspeccionada visualmente y no debe utilizarse en caso de observarse opalescencia, partículas visibles o precipitado.

Eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.