

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol Grifols 10 mg/ml Solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg de paracetamol.

Una bolsa de 50 ml contiene 500 mg de paracetamol.

Una bolsa de 100 ml contiene 1000 mg de paracetamol.

Excipientes con efecto conocido: Sodio 2,52 mg/ml, 126 mg/50 ml y 252 mg/100 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente e incolora o ligeramente amarillenta.

La osmolaridad calculada de la solución es de 292 mOsm/l y el pH de 5.5-6.5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Paracetamol Grifols está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía y para 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.

La bolsa de 100 ml está restringida a adultos, adolescentes y niños que pesan más de 33 kg.

La bolsa de 50 ml está adaptada al uso en recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 33 kg.

Posología

Dosis según el peso del paciente (ver tabla de posología a continuación)

Peso del paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo de Paracetamol Grifols (10 mg/ml) por administración según los límites superiores de peso del grupo (ml)**	Dosis máxima Diaria ***
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg a ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg sin exceder 2 g
> 33 kg a ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sin exceder 3 g

Peso del paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo por administración **	Dosis máxima Diaria ***
> 50 kg con factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg y sin factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Recién nacidos prematuros:** No se dispone de datos de eficacia y seguridad en recién nacidos prematuros (ver sección 5.2).

**Los pacientes que pesen menos requerirán volúmenes más pequeños.

El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de al menos 4 horas. No administrar más de 4 dosis en 24 horas.

El intervalo mínimo entre cada administración en pacientes con insuficiencia renal grave debe ser al menos de 6 horas.

*****Dosis máxima diaria:** La dosis máxima diaria descrita en la tabla anterior es para pacientes que no estén tomando otros medicamentos que contengan paracetamol y se debe ajustar consecuentemente teniendo en cuenta estos medicamentos.

Insuficiencia renal grave:

Se recomienda, cuando se administra paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min), aumentar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas (ver sección 5.2).

En adultos con insuficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico, malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático), deshidratación:

La dosis diaria máxima no deberá exceder de 3 g (ver sección 4.4).

Forma de administración

Tenga cuidado cuando prescriba y administre Paracetamol Grifols para evitar errores de dosificación debido a la confusión entre miligramos (mg) y mililitros (ml), que podrían producir una sobredosis accidental y muerte. Asegúrese de que se comunica y dispensa la dosis adecuada. Cuando prescriba, incluya tanto la dosis total en mg como la dosis total en volumen.

La solución de paracetamol se administra como una perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Para pacientes que pesen ≤ 10 kg:

- La bolsa de Paracetamol Grifols no se debe colocar como para una perfusión debido al pequeño volumen de medicamento a administrar en esta población.
- El volumen a administrar se debe retirar de la bolsa y se puede administrar diluido o sin diluir (de uno a nueve volúmenes de diluyente) en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%) y administrar en 15 minutos.

Utilizar la solución diluida en la hora siguiente a su preparación (tiempo de perfusión incluido).

- Se debe utilizar una jeringuilla de 5 ó 10 ml para medir la dosis adecuada al peso del niño y el volumen deseado. Sin embargo, nunca debe exceder 7,5 ml por dosis.
- Se debe remitir al usuario a la información de producto para las pautas de dosificación.

Para retirar la solución, utilizar una jeringuilla y una aguja de 0,8 mm (aguja de calibre 21).

Paracetamol Grifols puede ser también diluido en soluciones de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o glucosa 50 mg/ml (5%) (de uno a nueve volúmenes de diluyente). En este caso, utilizar la solución diluida en la hora siguiente a su preparación (tiempo de perfusión incluido).

4.3. Contraindicaciones

Paracetamol Grifols está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- casos de insuficiencia hepatocelular grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

RIESGO DE ERRORES EN LA MEDICACIÓN

Tenga cuidado para evitar errores de dosificación debido a la confusión entre miligramos (mg) y mililitros (ml), que pueden producir una sobredosis accidental y muerte (ver sección 4.2).

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

Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos administrados no contienen paracetamol ni 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 colestática, hepatitis citolítica) suelen verse por primera vez a los dos días de la administración alcanzando un máximo que suele verse después de 4-6 días. Debe administrarse tratamiento con un antídoto cuanto antes (ver sección 4.9)

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 126 mg de sodio por 50 ml y 252 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 6,3% y 12,6% respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Precauciones de empleo

Paracetamol debe usarse con precaución en casos de:

- insuficiencia hepatocelular,
- 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),
- deshidratación.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Probenecid produce una reducción de casi 2 veces en el aclaramiento de paracetamol inhibiendo su conjugación con el ácido glucurónico. Debe considerarse una reducción de la dosis de paracetamol en el tratamiento simultáneo con probenecid.
- Salicilamida puede prolongar la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de paracetamol.
- Debe prestarse atención a la ingesta simultánea de sustancias inductoras enzimáticas (ver sección 4.9).
- El uso concomitante de paracetamol (4 g al día durante al menos 4 días) con anticoagulantes orales puede producir ligeras variaciones en los valores del INR. En este caso, se debe aumentar la monitorización de los valores del INR tanto durante el período de uso concomitante así como durante 1 semana después de interrumpir el tratamiento con paracetamol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia clínica de la administración intravenosa de paracetamol es limitada. Sin embargo, datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de paracetamol no indican efectos indeseables sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

No se han realizado estudios de reproducción con la forma intravenosa de paracetamol en animales. Sin embargo, estudios con la vía oral no mostraron malformaciones ni efectos fetotóxicos.

No obstante, Paracetamol Grifols debe usarse en el embarazo sólo después de una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia

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, Paracetamol Grifols se puede usar en mujeres durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Al igual que con todos los productos con paracetamol, las reacciones adversas son raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$) y se describen a continuación.

Sistema	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$
General	Malestar	Reacción de hipersensibilidad
Cardiovascular	Hipotensión	
Hígado	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas	
Plaquetas/sangre		Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia.

Se han notificado reacciones adversas frecuentes en el lugar de inyección durante ensayos clínicos (dolor y sensación de quemazón).

Se han comunicado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad que oscilaron entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico, que precisan la suspensión del tratamiento.

Se han notificado casos de eritema, enrojecimiento, prurito y taquicardia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

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.

- Los síntomas aparecen generalmente en las primeras 24 horas e incluyen: náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal. Sobredosis, 7,5 g o más de paracetamol en una sola administración en adultos o 140 mg/kg de peso corporal en una sola administración en niños, producen una citólisis hepática que probablemente inducirá una necrosis completa e irreversible, ocasionando insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede producir coma y muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de los niveles de las transaminasas hepáticas (AST, ALT), de la 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.

Medidas de urgencia

- Hospitalización inmediata.
- Antes de iniciar el tratamiento, tomar un tubo de muestra de sangre para analizar el paracetamol en plasma tan pronto como sea posible después de la sobredosificación.
- El tratamiento incluye la administración del antídoto, N-acetilcisteína (NAC), por vía intravenosa u oral, si es posible antes de que hayan transcurrido 10 horas. Sin embargo, la NAC puede aportar algún grado de protección incluso después de 10 horas, pero en estos casos, se administra un tratamiento prolongado.
- 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

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol aún no se ha establecido; puede implicar acciones centrales y periféricas.

El paracetamol aporta alivio del dolor que comienza en 5 a 10 minutos después del comienzo de la administración. El efecto analgésico máximo se obtiene en 1 hora y la duración de este efecto normalmente es de 4 a 6 horas.

El paracetamol reduce la fiebre en 30 minutos después del inicio de la administración, con una duración del efecto antipirético de al menos 6 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Adultos:

Absorción

La farmacocinética de paracetamol es lineal hasta 2 g después de la administración intravenosa de una sola dosis y después de 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 (que corresponde a 500 mg y 1 g de paracetamol, respectivamente). La concentración máxima en plasma (C_{max}) de paracetamol observada después de la perfusión de 500 mg y 1 g de paracetamol durante 15 minutos es de aproximadamente 15 $\mu\text{g/ml}$ y 30 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de paracetamol es de aproximadamente 1 l/kg.

El paracetamol no se une extensamente a proteínas plasmáticas.

Después de la perfusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (aproximadamente 1,5 $\mu\text{g/ml}$) en el líquido cefalorraquídeo transcurridos 20 minutos desde la perfusión.

Biotransformación

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 produciendo un intermedio reactivo (N-acetil benzoquinona imina) que, en condiciones normales de uso, 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, durante una 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 en forma glucuroconjugada (60-80%) y sulfoconjugada (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 lactantes y 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. En recién nacidos, la vida media en plasma es mayor que en los lactantes, es decir, de aproximadamente 3,5 horas. Los recién nacidos, los lactantes y los niños de hasta 10 años excretan significativamente menos conjugados de glucurónido y más conjugados de sulfato que los adultos.

Tabla. Valores farmacocinéticos según la edad (standardized clearance $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$]):

Edad	Peso (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 semanas edad postconcepcional	3,3	5,9
3 meses edad postnatal	6	8,8
6 meses edad postnatal	7,5	11,1
1 año edad postnatal	10	13,6
2 años edad postnatal	12	15,6
5 años edad postnatal	20	16,3
8 años edad postnatal	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. Posología y forma de administración).

Pacientes 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 10 mg/ml en ratas y conejos mostraron buena tolerabilidad. Se ha comprobado la ausencia de hipersensibilidad retardada por contacto en cobayas.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato

Acido acético glacial (para ajuste de pH)

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 4.2.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura impida el riesgo de contaminación microbiológica, 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 diluyó en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o glucosa 50 mg/ml (5%), la solución debería también ser utilizada inmediatamente. Sin embargo, si la solución no se utiliza inmediatamente, no almacenar más de 1 hora (tiempo de perfusión incluido).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Almacenar el producto con el recubrimiento de aluminio externo.

Después de abrir el recubrimiento externo, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La bolsa de 50 y 100 ml es una bolsa de plástico (PP o poliolefina) multicapa acondicionada en una bolsa exterior de aluminio impermeable al oxígeno.

Este medicamento está disponible en:

- Bolsas flexibles de polipropileno de 50 ml con un punto de infusión y un punto de extracción.
- Bolsas flexibles de polipropileno de 100 ml con un punto de infusión.
- Bolsas flexibles de polipropileno de 100 ml con un punto de infusión y un punto de extracción.

Presentación para todos los formatos: cajas conteniendo 50 bolsas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El recubrimiento de aluminio debe ser retirado de la bolsa tras comprobar que no esté dañado. Una vez abierto, el producto debe ser usado inmediatamente.

Hay una presencia potencial de humedad entre la bolsa y el embalaje externo como consecuencia del proceso de esterilización. Esto no afecta la calidad de la solución.

Revisar que la bolsa no tenga fugas y descartar cualquier bolsa dañada o parcialmente usada.

Antes de la administración, el producto debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas o amarilleamiento. Para uso único. Toda solución no utilizada debe ser desechada.

Se recomienda realizar la extracción con jeringuilla y aguja de 0,8 mm (aguja de calibre 21).

La solución diluida debe ser examinada visualmente y no debe ser utilizada si presenta opalescencia, partículas visibles o precipitado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS GRIFOLS, S.A.
Can Guasch, 2
08150 - Parets del Vallès
Barcelona (SPAIN)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80117

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

Agosto 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019