

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apotel 10 mg/ml Solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para perfusión contiene 10 mg de paracetamol.

Cada bolsita de 100 ml de solución para perfusión contiene 1000 mg de paracetamol.

Excipientes con efecto conocido: Sodio 250 mg/100 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta.

pH: 4,5 – 6,0 durante su periodo de validez

Osmolaridad: aproximadamente 290 mOsmol/l

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Apotel está indicado en adultos, adolescentes y niños que pesen más de 33 kg.

4.2 Posología y forma de administración

Vía intravenosa.

La bolsita de 100 ml está restringida a los adultos, adolescentes y niños de más de 33 kg de peso.

Posología

Dosificación en función del peso del paciente (por favor, ver la tabla de dosificación siguiente)

Peso del paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo de <i>Apotel</i> por administración basado en los límites de peso superiores de	Dosis diaria máxima*

			grupo (ml)**	
> 33 kg hasta ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sin superar los 3 g
> 50 kg con factores de riesgo adicionales por hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg sin factores de riesgo adicionales por hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima presentada en la tabla anterior es para pacientes que no estén recibiendo otros productos que contengan paracetamol y consecuentemente se debe ajustar teniendo en cuenta dichos productos.

**Los pacientes que pesan menos necesitan volúmenes menores.

El intervalo mínimo entre cada administración tiene que ser de al menos 4 horas.

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

No se pueden administrar más de 4 dosis en períodos de 24 horas.

Insuficiencia renal grave:

Cuando se administra paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min), se recomienda aumentar el intervalo mínimo entre cada administración hasta las 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 puede superar los 3 g (ver sección 4.4).

Forma de administración

Tenga cuidado cuando prescriba y administre *Apotel* 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 y la dosis total en volumen. Asegúrese de que la dosis se mide y administra correctamente.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, paracetamol, o al hidrocloreto de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- En 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 oral analgésico adecuado en cuanto sea posible esa vía de administración.

Para evitar el riesgo de sobredosis compruebe que el resto de medicamentos administrados no contienen ni paracetamol ni propacetamol.

Las dosis superiores a las recomendadas conllevan riesgo de daño hepático muy grave. Los síntomas y señales clínicos de daño hepático (incluidos hepatitis fulminante, fallo hepático, hepatitis colestática, hepatitis citolítica) se observan por primera vez dos días después de la administración del fármaco con un máximo normalmente al cabo de 4 – 6 días. Se debe administrar un tratamiento con antídoto lo antes posible (ver sección 4.9).

Precauciones de empleo

El paracetamol se debe usar con precaución en casos de:

- insuficiencia hepatocelular,
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina ≤ 30 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2),
- alcoholismo crónico,
- malnutrición crónica (bajas reservas de glutatión hepático),
- deshidratación

Este medicamento contiene aproximadamente 10,9 mmol (o 250 mg) de sodio por 100 ml de *Apotel*. Debe ser tenido en cuenta por los pacientes que sigan una dieta hiposódica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Probenecid provoca una reducción de casi el doble del aclaramiento del paracetamol inhibiendo su conjugación con el ácido glucurónico. Se debe considerar una reducción de la dosis de paracetamol para el tratamiento concomitante con Probenecid.
- La salicilamida puede prolongar la semivida de eliminación del paracetamol.
- Se deben extremar las precauciones en caso de toma concomitante de inductores enzimáticos (ver sección 4.9).
- El uso concomitante de paracetamol (4 g al día durante al menos 4 días) con anticoagulantes orales puede provocar ligeras variaciones de los valores RIN. En este caso se incrementará la vigilancia de los valores RIN durante el período de uso concomitante y durante una semana después de terminar el tratamiento con paracetamol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican riesgo de malformaciones, ni toxicidad fetal / neonatal. Paracetamol puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario sin embargo, se

debe utilizar a la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la frecuencia más baja posible.

Lactancia

Tras la administración oral el paracetamol se excreta en la leche materna en cantidades pequeñas. No se han notificado reacciones adversas en lactantes. En consecuencia *Apotel* se puede usar en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Como con todos los productos que contienen paracetamol, las reacciones adversas son Raras (>1/10 000, <1/1000) o Muy raras (<1/10 000). Estas se describen a continuación:

Clasificación por órganos y sistemas	Raras >1/10 000, <1/1000	Muy raras <1/10 000
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Reacción de hipersensibilidad
Trastornos cardíacos	Hipotensión	
Trastornos hepatobiliares	Niveles elevados de transaminasas hepáticas	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia

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

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves.

Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad que van desde una simple erupción cutánea o urticaria hasta una reacción anafiláctica. Estos casos requieren la interrupción del tratamiento.

Se han notificado casos de eritema, rubefacción, 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 daño hepático (incluidos hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis colestática, hepatitis citolítica), especialmente en sujetos de edad avanzada, en niños pequeños, en pacientes con enfermedad hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes con malnutrición crónica y en pacientes que reciben inductores enzimáticos.

La sobredosis puede ser mortal en estos casos.

Los síntomas por lo general aparecen durante las primeras 24 horas e incluyen: náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal.

La sobredosis, 7,5 g o más de paracetamol en una sola administración en adultos y 140 mg/kg de peso corporal en una sola administración en niños, provoca citólisis hepática, que es probable que induzca una necrosis completa e irreversible que provoque insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía, que a su vez pueden provocar un coma y la muerte.

Al mismo tiempo, se observan niveles elevados de transaminasas hepáticas (AST, ALT), lactatodeshidrogenasa y bilirrubina junto con un descenso de los niveles que protrombina, que pueden aparecer entre 12 y 48 horas después de la administración.

Los síntomas clínicos de daño hepático normalmente se ponen de manifiesto al cabo de dos días y alcanzan su máximo al cabo de 4-6 días.

Medidas de urgencia

- Hospitalización inmediata.
- Antes de comenzar el tratamiento tome una muestra de sangre para realizar un análisis del paracetamol en plasma lo antes posible tras la sobredosis.
- El tratamiento incluye la administración del antídoto, N-acetilcisteína (NAC), por vía intravenosa u oral, si es posible antes de la décima hora. La NAC también puede ofrecer cierto grado de protección a partir de 10 horas, pero en ese caso se da un tratamiento prolongado.
- Tratamiento sintomático.
- Se deben realizar pruebas hepáticas al comienzo del tratamiento y repetirse cada 24 horas. En la mayoría de los casos las transaminasas hepáticas vuelven a los valores normales al cabo de entre una y dos semanas, con la restitución completa de la función hepática. Sin embargo, en casos muy graves puede ser necesario un trasplante de hígado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: OTROS ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS,

Código ATC: N02BE01

Todavía no se ha establecido el mecanismo exacto de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol; puede que incluya acciones centrales y periféricas.

El paracetamol proporciona un alivio del dolor que comienza al cabo de entre 5 y 10 minutos tras el inicio de la administración. El pico del efecto analgésico se alcanza al cabo de una hora y la duración de este efecto normalmente es de entre 4 y 6 horas.

El paracetamol reduce la fiebre al cabo de 30 minutos tras el inicio de la administración y la duración del efecto antipirético es de al menos 6 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Adultos

Absorción:

La farmacocinética del paracetamol es lineal hasta 2 g tras una única administración y tras administración repetida durante 24 horas.

La biodisponibilidad del paracetamol tras la perfusión de 500 mg y 1 g de paracetamol es similar a la observada tras la perfusión de 1 g y 2 g de propacetamol (correspondiente a 500 mg y 1 g de paracetamol, respectivamente). La concentración plasmática máxima (C_{max}) del paracetamol observada al cabo de una perfusión intravenosa de 500 mg y 1 g de paracetamol durante 15 minutos es de aproximadamente 15 µg/ml y 30 µg/ml respectivamente.

Distribución:

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

El paracetamol no presenta una fuerte unión a las proteínas plasmáticas.

Tras la perfusión de 1 g de paracetamol se observaron concentraciones significativas de paracetamol (aproximadamente 1,5 µg/ml) en el líquido cefalorraquídeo durante y después del minuto 20 tras la perfusión.

Metabolismo:

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado siguiendo dos vías hepáticas principales: la conjugación del ácido glucurónico y la conjugación del ácido sulfúrico. Esta última vía se satura rápidamente a dosis superiores a las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (menos del 4 %) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio reactivo (N-acetil benzoquinona imina) que, en condiciones de uso normales, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se elimina en la orina después de la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico.

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

Eliminación:

Los metabolitos de paracetamol se excretan principalmente en la orina. El 90 % de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente como conjugados de glucurónido (60-80 %) y de sulfato (20-30 %). Menos del 5 % se elimina inalterado.

La semivida plasmática es de 2,7 horas y el aclaramiento corporal total es de 18 l/h.

Recién nacidos a término, lactantes y niños

Los parámetros farmacocinéticos de paracetamol observados en lactantes y niños son similares a los observados en adultos, excepto para la semivida plasmática, que es ligeramente menor (de 1,5 a 2 horas) que en adultos. En recién nacidos, la semivida plasmática es mayor que en lactantes, es decir, alrededor de 3,5 horas. Los recién nacidos, lactantes y niños de hasta 10 años de edad excretan significativamente menos glucurónido y más conjugados de sulfato que los adultos.

Tabla. Valores farmacocinéticos según la edad (standardized clearance, CL_{std}/Foral (l.h-1 70 kg-1) kg-1)*

Edad	Peso (kg)	CL_{std}/Foral (l.h-1 70 kg-1)
40 semanas de gestación	3,3	5,9
3 meses	6	8,8
6 meses	7,5	11,1

1 año	10	13,6
2 años	12	15,6
5 años	20	16,3
8 años	25	16,3

*CLstd es el aclaramiento estimado en la población.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-30 ml/min), la eliminación de paracetamol se retrasa ligeramente y la semivida oscila entre 2 y 5,3 horas. Para los conjugados de glucurónido y sulfato, la velocidad de eliminación es 3 veces más lenta en los pacientes con insuficiencia renal grave que en las personas sanas. Por tanto, cuando se administre paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min), el intervalo mínimo entre cada administración debe incrementarse a 6 horas (ver sección 4.2. Posología y forma de administración).

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética y el metabolismo de paracetamol no están modificados en los pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en esta población

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran ningún riesgo especial para los seres humanos aparte de la información incluida en otros apartados de la ficha técnica.

Los estudios de tolerancia local de paracetamol en ratas y conejos mostraron una buena tolerabilidad.

Se ha estudiado en cobayas la ausencia de un retraso de la hipersensibilidad por contacto.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxipropilbetadex
Edetato disódico
Cloruro de sodio
Fosfato diácido de sodio dihidratado (para ajuste del pH, E339)
Dihidrato de fosfato ácido disódico (para ajuste del pH, E339)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en del producto una vez extraído del envase exterior durante 24 horas a 25 °C.

Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, la duración y las condiciones del almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de temperatura de conservación.

No refrigerar ni congelar.

Mantener las bolsitas en la caja exterior para proteger al producto de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsitas de polipropileno de 100 ml equipadas con un kit de perfusión compuesto de un tubo a base de un copolímero poliolefina/bloque de estireno. El tubo está cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y sellado con una cápsula de aluminio.

Las bolsitas van dentro de una bolsa exterior de aluminio, una bolsa metalizada o una bolsa multicapa a base de polietileno.

Envases de 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml o 50 x 100 ml.

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de administrar este producto deberá inspeccionarlo visualmente para descartar que haya material particulado o alteraciones de la coloración. Para un único uso. 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.

Existe la posibilidad de que haya humedad entre la bolsita y la bolsa de aluminio, la bolsa metalizada o la bolsa multicapa con base de polietileno exterior por el proceso de esterilización. Esto no afecta a la calidad del producto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14º km Ruta Nacional 1,
GR-145 64 Kifissia
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

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

Fecha de la primera autorización: {abril/2015}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2015

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>