

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

#### COMPOSICIÓN:

Cada 1 ml de solución contiene:

Paracetamol 10 mg ~~de~~

Excipientes: Glucosa monohidrato, Ácido acético glacial, Acetato de sodio trihidrato, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyección, Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio para ajuste de pH c.s.

#### FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente y ligeramente amarillenta.

#### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico antipirético.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

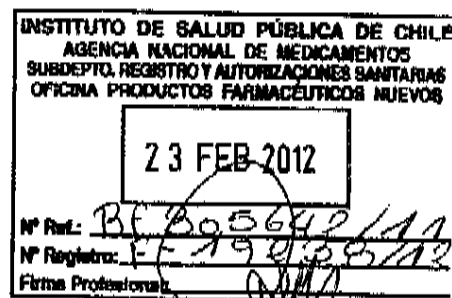
Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

##### 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 1 g de paracetamol es similar a la observada después de la perfusión de 2 g de propacetamol (que contiene 1 g de paracetamol).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF305642/11

Reg. I.S.P. N° F-19238/12

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

La concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>) de paracetamol observada después de la perfusión intravenosa de 1 g de paracetamol durante 15 minutos es de aproximadamente 30 µg/ml.

**Distribución:** El volumen de distribución de paracetamol es de aproximadamente 1 l/kg, El paracetamol no se une extensivamente a proteínas plasmáticas. Después de la perfusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (aproximadamente 1,5 µg/ml) en el líquido cefalorraquídeo transcurridos 20 minutos desde la perfusión.

**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 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 mercaptopúrico. Sin embargo, durante 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 2,5 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. La excreción total del paracetamol y de sus metabolitos es igual en todas las edades.

### 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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

**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.

### 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.

### DATOS CLÍNICOS

#### Indicaciones terapéuticas

PARACETAMOL 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 en adultos y niños mayores de 2 años.

#### Posología y forma de administración

Vía intravenosa.

Restringida a adultos, adolescentes y niños que pesan más de 33 kg (aproximadamente 11 años).

Posología:

*Adolescentes y adultos que pesan más de 50 kg:*

1 g de paracetamol por administración, es decir, una bolsa de 100 ml, hasta cuatro veces al día.

El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 horas.

La dosis diaria máxima no debe exceder de 4 g.

*Niños que pesan más de 33 kg (aproximadamente 11 años), adolescentes y adultos que pesan menos de 50 kg:*

15 mg/kg de paracetamol por administración, es decir, 1,5 ml de solución por kg.

El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 horas.

La dosis diaria máxima no deberá exceder de 60 mg/kg (sin exceder de 4 g).

*Insuficiencia renal grave:* se recomienda, cuando se administra paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min), aumentar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas y reducir la dosis total diaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Ref.: RF305642/11

Reg. I.S.P. N° F-19238/12

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

### Forma de administración:

La solución de paracetamol se administra como una perfusión intravenosa.

La solución de paracetamol se administrará lentamente, con un tiempo de perfusión que en ningún caso deberá ser inferior a los 15 minutos. **No administrar en bolo.** Es importante respetar esta pauta de perfusión para evitar la aparición de reacciones locales, especialmente dolor en el lugar de inyección. En caso de que aparezcan dichas reacciones, se deberá disminuir la velocidad de la perfusión.

Como para todas las soluciones para perfusión que presentan en bolsas de PVC transparente, se recuerda la necesidad de supervisarlas cuidadosamente, independientemente de la vía de administración.

Con el fin de evitar embolias gaseosas, debe realizarse una supervisión de la perfusión, en particular por vía central, al finalizar la infusión de la misma.

### Contraindicaciones

PARACETAMOL está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes.
- Casos de insuficiencia hepatocelular grave (**índice Child-Pugh > 9**).

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Advertencias

La solución de paracetamol se administrará lentamente, con un tiempo de perfusión que en ningún caso deberá ser inferior a los 15 minutos para evitar la aparición de reacciones locales, especialmente dolor en el lugar de inyección.

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.

Dosis mayores de las recomendadas conllevarán un riesgo de lesión hepática muy grave. Los síntomas y signos clínicos de lesión hepática suelen verse por primera vez después de dos días, y alcanzan un máximo habitualmente después de 4-6 días. Debe administrarse tratamiento con un antídoto cuanto antes.

#### Precauciones de empleo

Paracetamol debe usarse con precaución en casos de:

- Insuficiencia hepatocelular,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min).
- Alcoholismo crónico
- Malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático)
- Deshidratación.
- **Síndrome de Meulengracht Gilbert (ictericia familiar no hemolítica)**
- **En pacientes con deficiencia genética de G-6-FD (favismo) podría producirse anemia hemolítica debido a la presencia de glutatión reducido tras la administración de paracetamol.**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

### Información importante sobre algunos componentes de PARACETAMOL:

Este medicamento contiene 3,5 mmol (79,4 mg) de sodio por cada 100 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### 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 como la rifampicina, barbituratos, antidepresivos tricíclicos, y algunos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona).
- 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.

### 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 humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar salvo caso de necesidad (categoría B de la FDA).

#### Lactancia:

No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Ref.: RF305642/11**

**Reg. I.S.P. N° F-19238/12**

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

### **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.

### **Reacciones adversas**

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

<b>Sistema</b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico, que precisan la suspensión del tratamiento.
Trastornos vasculares	Hipotensión	Piuria estéril (orina turbia), efectos adversos renales.
Trastornos renales y urinarios		
Trastornos hepatobiliares	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas	Hepatotoxicidad (ictericia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

### **Sobredosis**

Existe riesgo de envenenamiento, 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIMOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

### 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.

### **Condiciones de almacenamiento:**

Almacenar en su envase en un lugar fresco y seco a no más de 25°C, protegido de la luz. 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.

### **Instrucciones de uso/manipulación**

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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Ref.: RF305642/11**

**Reg. I.S.P. N° F-19238/12**

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

**BIBLIOGRAFIA:**

- K. Allegaert, R. Verbesselt, H. Develieger, J. de Hoon, and D. Tibboel. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of paracetamol after intravenous propacetamol in a formes preterm infant. *Br. J. Clin.Pharmacol.* 57(2):224-225, 2003.
- K. Allegaert, B.J. Anderson, G. Naulaers, J. de Hoon, R. Verbesselt, A. Debber, H. Devlieger, and D. Tibboel. Intravenous paracetamol (proparacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eu.J.Clin.Pharmacol.* 60 (3):191-197, 2004.
- KAllegaert, C.D. van der Marel, A. Debeer, M.A. Pluim, R.E. Van Lingen, C. Vanhole, D. Tibboel, and H. Devlieger. Pharmacokinetics of singles dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed* 89(1):F25-F28,2006
- B.J. Anderson, NH. Holford, G. A. Wollard, S. Kanagasundaram, and M. Mahadevan. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 90 (2):411-421, 1999.
- B.J. Anderson, G. Pons E. Autert-Leca, K. Allegaert, and E. Boccard. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Paediatr.Anaesth.* 15(4):282-292, 2005.
- B.Bannwarth, P. Netter, F.Lpicque, P. Gillet, P. Pere, E. Boccard, R.J. Royer, and A. Gaucher. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *BR.J. Pharmacol.* 34 (1):79-81,1992.
- H. Bippi and J.C. Frolicha. Effects of acetylsalicylic acid and paracetamol alone and in combination on prostanoid synthesis in man. *Br. J. Clin.Pharmacol.*29 (3):305-310, 1990.
- J. Bonnefont, J.P. Courade, A. Alloui, and A. Eschaliel. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs* 63 Spec No 2:1-4, 2003.
- J.A.Forrest, J.A. Clements, and L.F. Prescott. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin.Pharmacokinet.* 7(2):93-107, 1982.
- D.Hynes, M. McCarroll, and O.Hiesse-Provost. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 50(3):374-381, 2006.
- G.I. Juhl, S.E. Northolt, E. Tonnesen, O. Hiedde-Provost, and T.S. Jensen. Analggesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administrates as a 2g saring dose following third molar surgery. *Eur.J.Pain* 10(4):371-377, 2006.
- E. Pettersson, P. Holmer, A. Owall, and J. Jakobsson. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Act Anaesthesiol.Scand.* 48(7):867-870, 2004.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



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

- P.H. Pettersson, J. Hakobsson and A. Owai. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compare with oral administration after coronary, artery bypass grafting, *J.Cardiotherac.Vas.Anesth.* 19(3):306-324, 1998.
- M.D. Rawlins, D.B. Henderson, and A.R. Hijab. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur. J.Clin.Pharmacol.* 11(4):283-286, 1977.
- R.S. Sinatra, J.S. Jahar, L.W. Reynolds, E.R. Viscusi, S.B. Groudine, and C. PyenChamperois. Efficacy and safety af singles and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopaedic surgery. *Anaesthesiology* 102(4):822-831,2005.
- H.Van Aken, L. Thys, L. Veekman, and H. Buerkle. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparasion with morphine after dental surgery. *Anesth.Analog.* 98(1):159-65, table,2004.
- G. Wuthwein, S. Koling, A. Reich, G. Hempal, P. Schlze-Westhoff, P.V. Pinheiro, and J. Boos. Pharmacokimetics of intravenous paracetamol in children and adolescents under major surgery. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 60(12):883-888, 2005.
- T.J. Zhou, J. Tang, and P.F. White. Propacetmol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth. Analg.* 92(6):1569-1575, 2001.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

100

100