

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL****1 Nombre del Medicamento**

Paracetamol Solución para infusión 10 mg/mL

**2 Composición cualitativa y cuantitativa**

1 mL de solución contiene 10 mg de paracetamol.

Cada vial de 50 ml contiene 500 mg de paracetamol.

Cada vial de 100 ml contiene 1000 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3 Forma farmacéutica**

Solución para infusión.

Solución es transparente y ligeramente amarillenta.

La solución es isoosmótica y su pH está entre 5,0 y 7,0.

**4 Particularidades clínicas****4.1 Indicaciones terapéuticas**Paracetamol está indicado en adultos y niños mayores de 2 años para:

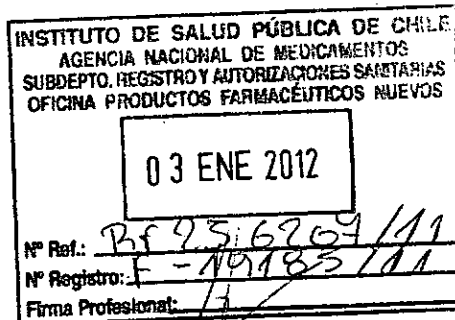
- el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía,
- el tratamiento a corto plazo de la fiebre,

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 método de administración**

Vía intravenosa.

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



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL**

El vial de 50 ml está restringido a ~~recién nacidos a término, lactantes y~~ niños mayores de **dos años** que pesan menos de 33 kg.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

Peso corporal	Dosis única	Dosis máxima diaria (teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol)
<b>Recién nacidos prematuros</b>	No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en recién nacidos prematuros. (ver sección 5.2.)	
<b>Recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 10 kg</b> (aproximadamente hasta 1 año de edad)	<del>7,5 mg/kg</del> de paracetamol por administración, es decir, <del>0,75 ml</del> de solución por kg	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>— Hasta cuatro veces al día</del></li> <li><del>— Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración</del></li> <li><del>— La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg/kg</del></li> </ul>
<b>Niños que pesan más de 10 kg</b> (aproximadamente 1 año de edad) <u>y menos de 33 kg ≥ 2 a 12 años</u>	<del>15 mg/kg</del> de paracetamol por administración, es decir, <del>1,5 ml</del> de solución por kg	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>— Hasta cuatro veces al día</del></li> <li><del>— Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración</del></li> <li><del>— La dosis máxima diaria no debe superar los 60 mg/kg (es decir, dosis máxima diaria de 2g)</del></li> </ul>
<b>Niños que pesan más de 33 kg</b> (aproximadamente 11 años de edad) <b>adolescentes y adultos que pesan menos de 50 kg</b>	<del>15 mg/kg</del> de paracetamol por administración, es decir, <del>1,5 ml</del> de solución por kg	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>— Hasta cuatro veces al día</del></li> <li><del>— Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración</del></li> <li><del>— La dosis máxima diaria no debe superar los 60 mg/kg (es decir, dosis máxima diaria de 3 g)</del></li> </ul>

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

<b>Peso corporal</b>	<b>Dosis única</b>	<b>Dosis máxima diaria</b> ( <del>teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol</del> )
<b>Adolescentes y adultos que pesan más de 50 kg</b>	1 g de paracetamol por administración, es decir, un vial de 100 ml	<del>Hasta cuatro veces al día</del> <del>Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración</del> <del>La dosis máxima diaria no debe superar los 4 g</del>

<u>Edad</u>	<u>Dosis cada 4 horas</u>	<u>Dosis cada 6 horas</u>	<u>Dosis única máxima</u>	<u>Dosis máxima total por día</u>
<u>Adultos y adolescentes (mayores de 13 años) ≥ 50 kg</u>	<u>650 mg</u>	<u>1000 mg</u>	<u>1000 mg</u>	<u>4000 mg en 24 horas</u>
<u>Adultos y adolescentes (mayores de 13 años) ≤ 50 kg</u>	<u>12,5 mg/kg</u>	<u>15 mg/kg</u>	<u>15 mg/kg (hasta 750 mg)</u>	<u>75 mg/kg en 24 horas (hasta 3750 mg)</u>

**Dosis recomendada en niños**

**Niños > 2 a 12 años: 15 mg/kg cada 6 horas o 12,5 mg/kg cada 4 horas, con una dosis única máxima de 15 mg/kg, usando un intervalo mínimo de 4 horas, y una dosis máxima total por día de 75 mg/kg.**

**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 (ver sección 5.2) **y reducir la dosis total diaria.**

**Adultos con insuficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico, malnutrición crónica (bajas reservas de glutatión hepático), deshidratación**

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

La dosis máxima diaria no debe superar los 3 g (ver sección 4.4.)

Forma de administración:

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 infusión ver sección 6.6.

**4.3 Contraindicaciones**

- 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 especiales y precauciones de uso**

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:

- Insuficiencia hepatocelular (Índice Child-Pugh  $\leq$  9)
- Síndrome de Meulengracht Gilbert (ictericia familiar no hemolítica)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

- 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)
- 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.
- 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.

#### 4.5 Interacciones 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)
- 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:

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

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, ~~Paracetamol se puede~~ Usar **con precaución** en mujeres durante la lactancia.

**4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas**

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

Poco frecuentes:  $\geq 10/1000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 10/10000$  a  $< 1/1000$

Muy raras:  $< 1/10000$

Desconocidas: 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:

Sistema	Raras	Muy raras	Desconocidas
---------	-------	-----------	--------------

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

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			Eritema, enrojecimiento, prurito
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.





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

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.
- 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 antídoto, 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.
- ~~La hemodiálisis puede disminuir la concentración en plasma de paracetamol, pero los efectos son limitados.~~

**5 Propiedades farmacológicas****5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos, anilidas.

Código ATC : N02BE01

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

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<sub>max</sub>) 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 de 1 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 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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

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: Edad relacionada con los valores farmacocinéticas (aclaramiento estándar, \*CL<sub>std</sub>/F<sub>oral</sub> (l.h<sup>-1</sup> 70 kg<sup>-1</sup>))

Edad	Peso (kg)	CL <sub>std</sub> /F <sub>oral</sub> (l.h <sup>-1</sup> 70 kg <sup>-1</sup> )
<del>40 semanas (edad post concepción)</del>	<del>3,3</del>	<del>5,9</del>
<del>3 meses (edad post natal)</del>	6	8,8
<del>6 meses (edad post natal)</del>	7,5	<del>11,1</del>
<del>1 año (edad post natal)</del>	10	<del>13,6</del>
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<sub>std</sub> 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  $\leq$ 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 de seguridad pre-clínicos**

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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

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 Particularidades farmacéuticas****6.1 Lista de excipientes**

Cisteína  
Manitol (E421)  
Agua para preparaciones inyectables.

**6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos exceptuando los mencionados en el punto 6.6.

**6.3 Período de eficacia**

*Vial antes de abrir*

~~48~~ 24 meses, almacenado a no más de 25°C.

*Después de abrir*

La estabilidad física y química una vez abierto el envase ha sido demostrada durante 6 horas a temperatura ambiente.

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 y no deberán superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, a menos que el método de apertura y almacenamiento tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

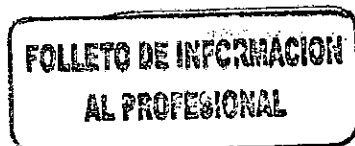
Si se diluye en una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) o en una solución de 50 mg/ml de glucosa (5%), la solución también debe utilizarse inmediatamente.

De todos modos, si la solución diluida no se utiliza inmediatamente, no debe guardarse durante más de 6 horas (incluido el tiempo de infusión).

**6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

No refrigerar o congelar.

Para condiciones de almacenamiento del producto diluido, ver sección 6.3

**6.5 Material y contenido del envase**

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

Viales de vidrio tipo II de 50 mL y 100 mL cerrados con tapones de halobutilo y cápsulas "flip-off" de aluminio/plástico.

Tamaños de envase:

- 4  vial
- ~~10 viales~~
- ~~12 viales~~
- ~~20 viales~~

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 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 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.

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.

**~~7~~ EXPERIENCIA CLINICA****INTRODUCCIÓN**

~~Esta revisión clínica, corresponde a paracetamol 10 mg / ml solución para infusión iv, que es genérico con respecto a las preparaciones actualmente disponibles en el mercado de la UE (por ejemplo, con la marca Parfalgan®, que se ha comercializado en Europa por Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. desde 2002). El solicitante opta por solicitar la autorización de comercialización para Paracetamol Kabi 10 mg / ml solución para perfusión en los Estados miembros de la Unión Europea y, por tanto elegido para presentar esta solicitud con referencia a la Directiva 2001/83/CE, el artículo 10 (1), modificada.~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~El producto objeto de discusión es un producto genérico en relación con el producto original ya comercializado en diferentes países europeos, es decir, cumple los criterios de identidad de tener la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos, de tener la misma forma farmacéutica y de ser equivalente, a menos que sea evidente a la luz de conocimientos científicos, que difiere significativamente de la del producto original en materia de seguridad o eficacia. Dado que estos requisitos se cumplen plenamente para el producto de esta solicitud, el producto es genérico y es evidente que todos los datos disponibles para el producto original, también se aplican a la preparación de esta solicitud.~~

~~El propósito de esta revisión clínica es proporcionar información concisa y actualizada, referida al paracetamol contenido en el producto. En particular, la descripción clínica se ocupará de la literatura publicada recientemente por lo que cualquier nueva información sobre la seguridad y eficacia del fármaco puede ser tomada en cuenta.~~

~~La ficha técnica incluida en esta solicitud ha sido elaborada por el solicitante. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión clínica es, por tanto, también, para determinar si la ficha técnica refleja el estado actual de conocimientos sobre la eficacia y seguridad del paracetamol.~~

~~Ya que el principio activo de este medicamento se ha comercializado mundialmente durante muchos años, existe una completa información de su bioquímica, farmacología, toxicología y el uso clínico. Por tanto, es razonable que el solicitante aporte evidencia de la eficacia y perfil de seguridad de este medicamento basado en la literatura publicada. Con el fin de obtener una literatura publicada actualizada y completa (febrero 2009), las búsquedas bibliográficas se iniciaron en varias bases de datos clasificadas. Una evaluación crítica de los resultados será presentada en las secciones en letra cursiva.~~

~~En los siguientes textos, a todos los informes y publicaciones se les ha asignado un número de cuatro dígitos, dos dígitos para indicar el año de publicación y dos dígitos de identificación adicional. Las referencias de las publicaciones presentadas por el solicitante se enumeran en la sección 2.5.7 (Referencias).~~

#### 7.1 ~~Justificación del Desarrollo del Producto~~

~~El paracetamol también llamado paraetamol fue introducido por primera vez en la práctica clínica en 1883 y ha estado disponible sin receta en Estados Unidos desde 1955 (0001). Es un agente analgésico y antipirético ampliamente utilizado para el alivio del dolor leve y moderado de la cefalea, las enfermedades músculo-esqueléticas y la dismenorrea (0401). Paracetamol solución para administración intravenosa, es una fórmula relativamente reciente y está indicado para tratamiento de corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía y para el tratamiento a corto plazo de fiebre, cuando hay una necesidad urgente para tratar el dolor o la hipotermia y/o cuando las demás vías de administración no son posibles. El vial de 100 ml está restringido a adultos, adolescentes y los niños que pesen más de 33 kg (aproximadamente 11 años de edad). El vial de 50 ml~~

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

~~está restringido para recién nacidos a término, los bebés, niños pequeños y niños que pesen menos de 33 kg.~~

~~La forma intravenosa lista para usar de paracetamol Parfalgan® (paracetamol 10 mg / mL, Bristol Myers Squibb) fecha de la autorización o renovación de 20 Noviembre 2002 / 13 die 2006 (0717) primero fue hecha disponible para el mercado del Reino Unido en 2004 (0402, 0404, 0510) y en Europa (0706). Se utiliza solo o en combinación con otros fármacos. Una ventaja importante de la formulación intravenosa de paracetamol es que potencialmente reducirá los efectos secundarios dosis relacionados, también el paracetamol i.v. es una elección analgésica adicional útil para pacientes que tienen una situación prolongada de no poder ingerir nada por la boca, los que no pueden recibir antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o aquellos en los que las dosis de opiáceos se deben mantener al mínimo o evitar en el período perioperatorio (0404, 0510). La forma intravenosa disponible clínicamente previamente a la formulación lista para usar fue propacetamol 2 g (Pro-Dafalgan 2 g), un profármaco, equivalente a 1 g de paracetamol (0402). Aunque propacetamol se hidroliza rápidamente a paracetamol en la sangre (0403), la solución de paracetamol tiene ventajas ya que permite al paracetamol estar directamente disponible y no hay riesgo de contaminación porque la solución está listo para usar sin necesidad de la reconstitución (0402).~~

~~Esta revisión se ha llevado a cabo con el fin de apoyar el uso de paracetamol intravenoso para las indicaciones referidas en la ficha técnica actual. La bibliografía recientemente publicada relacionada con la seguridad clínica y eficacia de la solución de paracetamol intravenoso será revisada y con el fin de abordar determinados aspectos de la farmacocinética y propiedades farmacodinámicas y la seguridad del paracetamol, se ha hecho uso de la misma gran base de datos para el paracetamol oral.~~

~~Los estudios conducentes a la aprobación del medicamento paracetamol original, probablemente se llevaron a cabo de acuerdo a las BPC, pero esto no siempre se menciona en las respectivas publicaciones. Sin embargo, aunque algunos estudios no se hayan realizado de acuerdo a la BPC, no se espera que afecte a las conclusiones generales de esta revisión.~~

**7.2 Revisión de Biofarmacéuticos**

~~Parfalgan® (y la formulación presentada en esta revisión) se administran 15 minutos como infusión intravenosa. La formulación original es fabricada por un proceso en el cual el paracetamol es solubilizado y estable en solución acuosa (0404). El paracetamol ha sido solubilizado por adición de ingredientes hidrófilicos y un método de preparación efectivo, sin adición de tensioactivos. Para evitar la hidrólisis de paracetamol en 4-aminofenol, se utilizan tampones para mantener la solución a pH neutro y para evitar la oxidación, fue agregada una sustancia antioxidante y el proceso de fabricación fue libre de oxígeno (0402). Para~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~obtener más información con respecto a la formulación presentada, por favor consulte el módulo 3.~~

~~La solución de paracetamol bajo discusión (10 mg / ml solución para infusión) se administrará en solución acuosa conteniendo la misma concentración del mismo principio activo, de los medicamentos que contienen paracetamol aprobados actualmente. Ambos, el producto objeto de la discusión y el producto de referencia están destinados para la administración intravenosa por infusión y por lo tanto, la biodisponibilidad del paracetamol en el medicamento objeto de discusión, así como del producto de referencia es el mismo.~~

~~Bajo los pre requisitos mencionados antes, los estudios de bioequivalencia no son necesario de acuerdo a las normas comunitarias relativas a los estudios de bioequivalencia que se establecen en "GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE", (draft) del 24 July 2008 (Doc. Ref. PMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1).~~

~~Bioequivalencia entre el paracetamol original Parfalgan® y Pro-Dafalgan® que contiene la prodroga propacetamol.~~

~~La solución lista para usar original de paracetamol es diferente a la prodroga de paracetamol intravenosa propacetamol, que ha estado en uso clínico desde hace más de 15 años. Propacetamol se suministra como un polvo liofilizado para reconstitución en solución salina o de glucosa para perfusión (0402). Estudios de bioequivalencia se llevaron a cabo para comparar las soluciones de paracetamol (0,5 g y 1 g) y propacetamol (Pro-Dafalgan® 2 g equivalente a 1 g de paracetamol) (0402). Datos del Parfalgan® se incluyen en la Sección 2.5.3 a continuación. Los rangos de intervalos de confianza calculados de 90% de Parfalgan® 1 g a propacetamol 2 g fueron 1,11-1,31 g (punto estimación de 1.20) para  $C_{max}$  y 1.10 a 1.16 (punto estimación 1.13) para  $AUC_{0-\infty}$ . Estos valores estuvieron dentro de los intervalos aceptables de bioequivalencia de 0,75 a 1,33 para la  $C_{max}$  y 0,80-1,25 para  $AUC_{0-\infty}$ . Así, 1 g de paracetamol administrado como Parfalgan® 10 mg/ml se ha demostrado ser bioequivalente a propacetamol 2 g (0402).~~

### ~~7.3 Revisión de Farmacología Clínica~~

#### ~~7.3.1 Farmacocinética~~

~~Los datos farmacocinéticos también incluyen los obtenidos para la administración oral de paracetamol, como distribución, metabolismo, eliminación y los efectos en poblaciones especiales, junto con las interacciones conocidas, no se espera que difieran entre la administración oral y la intravenosa.~~

#### ~~Absorción~~

~~Los resultados de la inyección rápida intravenosa de 600 mg en nueve voluntarios adultos sanos (5 mujeres, 4 hombres), muestran que la cinética de paracetamol puede ser~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

representada por un modelo abierto bi-compartamental con la introducción y eliminación que ocurren en el compartimento central (8402). La concentración plasmática del tiempo cero fue de  $24,5 \pm 3,3$  mg / ml, la vida media de eliminación fue  $1,59 \pm 0,15$  h, el volumen aparente de distribución del compartimento central fue de  $24,9 \pm 3,4$  l y el volumen de distribución en estado estacionario fue de  $34,94 \pm 5,6$  l con un clearance corporal total, siendo  $15,8 \pm 2,3$  l/h (8402).

Una infusión de 15 minutos de Parfalgan® 0,5 g ó 1 g se administró a 24 voluntarios sanos, hombres. Las concentraciones séricas de paracetamol fueron determinadas por HPLC validada con detección UV (0402). Los resultados se muestran en la Tabla 1 y se diferencian en cierta medida de los de arriba por una infusión rápida, pero en general, los valores observados para vida media, el clearance total y el volumen de distribución estaban en conformidad con los datos previamente reportados (0402). Una significativa dosis-respuesta fue evidente. La vida media de eliminación del paracetamol IV en otro estudio fue de 2,1 h (0302), un resultado acorde con los valores en la Tabla 1.

En contraste con la formulación i.v., paracetamol por vía oral produce concentraciones plasmáticas máximas en una amplia gama de tiempos de 30 minutos a 2 horas. Sobre esta base, se sugirió que paracetamol intravenoso produciría un efecto analgésico más predecible (0403).

**Tabla 1:** Parámetros farmacocinéticos de paracetamol después de una infusión iv de 0,5 g y 1,0 g de Parfalgan® a 24 voluntarios humanos sanos - media  $\pm$  DS (0402).

Dosis	Paracetamol solución inyectable	
	0,5 g	1 g
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$14,4 \pm 4,2$	$29,9 \pm 8,3$
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g.h/ml)	$27 \pm 4,9$	$57,6 \pm 10,4$
$T_{max}$ (h)*	0.17-0.42	0.17-0.28
$T_{1/2}$ (h)	$2,74 \pm 0,4$	$2,72 \pm 0,35$
MRT (h)	$3,94 \pm 0,66$	$3,97 \pm 0,64$
Cl (l/h)	$19,2 \pm 4,1$	$17,0 \pm 3,4$
Vd (l)	$74,5 \pm 10,2$	$69,2 \pm 8,6$

DS, desviación estándar; MRT, tiempo medio de residencia; \* tiempo mínimo a máximo.

La posibilidad de una administración i.v. de una dosis inicial más alta de paracetamol de 2 g en el período postoperatorio inmediato ha sido considerado (0711). Se realizó un estudio en 26 voluntarios sanos para evaluar tanto la farmacocinética y la seguridad de la administración iv repetida que comprende una primera dosis de 2 g seguida de 1 g cada 6 horas haciendo un total de 5 g en 24 h (0711). Tras los primeros 15 minutos de la administración i.v. de 2 g, la concentración plasmática varió entre  $67,9 \pm 21,8$   $\mu$ g / ml ( $C_{max}$  al final de la infusión) a  $6,2 \pm 2,3$   $\mu$ g / ml de plasma (concentración medida justo antes de la

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~siguiente infusión). Ningún valor de la  $C_{max}$  estuvo en el rango tóxico para cualquier persona. Después de las infusiones repetidas de 1 g, las concentraciones plasmáticas fueron aproximadamente un 35% inferiores a las medidas después de 2 g, mostrando la ausencia de acumulación, por tanto, la farmacocinética del paracetamol se mantuvo sin cambios con este régimen de dosis y concentraciones muy por debajo del umbral de toxicidad (0711). En informes anteriores para las concentraciones plasmáticas observadas después de una dosis de 2 g varió entre 235 - 521  $\mu\text{l/l}$  (38-79  $\mu\text{g/ml}$  aproximadamente) y estos eran inferiores a los 1000  $\mu\text{l/l}$  (150  $\mu\text{g/ml}$ , aproximadamente) umbral de toxicidad hepática (0607).~~

**Distribución**

~~El paracetamol es distribuido rápidamente y relativamente de forma uniforme en la mayoría de los fluidos del cuerpo en menos de 1 h (0601). Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 1,0 l / kg de peso corporal (rango de 0,83-1,36 l / kg). El volumen de distribución se encontró que era similar en adultos sanos, individuos de edad avanzada y niños (0801, 0802).~~

~~La unión del paracetamol a las proteínas plasmáticas es insignificante a las concentraciones terapéuticas habituales de 5 a 20  $\mu\text{g/ml}$  (0601), alcanzadas después de una dosis oral de 325-1000 mg (0801, 0802). La unión a proteínas plasmáticas aumenta de 20% a 50% a concentraciones plasmáticas superiores a 60  $\mu\text{g/ml}$  (0601).~~

~~Paracetamol parece distribuirse preferentemente hacia el cerebro y el hígado. El paso del paracetamol al SNC se ve favorecido por su baja unión a proteínas plasmáticas y su estado no ionizado a pH fisiológico (0801, 0802). La penetración de paracetamol al sistema nervioso central se ha descrito en niños con patologías intracraneales, pero no en los niños con una barrera hematoencefálica intacta (0713). La penetración de paracetamol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en 32 niños sanos, con edades entre 3 meses a 12 años, que fueron sometidos a cirugía en la parte inferior del cuerpo usando anestesia espinal fue evaluada después de una inyección iv única de paracetamol (Parafalgan® 15 mg / kg). Las concentraciones se determinaron mediante un inmuno ensayo de polarización fluorescencia. El paracetamol se detectó en la primera muestra de LCR, a los 5 minutos, pero fue  $<1 \mu\text{g/ml}$ . Las concentraciones siguientes variaron entre 1,3 mg y 18  $\mu\text{g/ml}$  (media: 7,2  $\mu\text{g/ml}$ ). Las concentraciones plasmáticas variaron entre 2,4 y 33  $\mu\text{g/ml}$ , y la relación LCR / plasma varió entre 0,06 y 2,0. La mayor concentración de paracetamol del líquido cefalorraquídeo se detectó a los 57 min. Esta transferencia rápida y extensa permite la rápida acción central analgésica y antipirética del paracetamol intravenoso (0713).~~

~~Paracetamol además atraviesa la placenta a dosis terapéutica materna, así como con sobredosis materna. El paracetamol se excreta en la leche materna en bajas concentraciones con una relación leche / plasma de 0,01 después de 1 hora y 1,42 después de 12 horas. Concentraciones máximas en la leche materna de 10 a 15  $\mu\text{g/ml}$  (66,2 a 99,3  $\mu\text{mol/l}$ ) han sido medidas 1 a 2 horas después la ingesta materna de una dosis única de 650 mg. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas (0801, 0802).~~

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL****Metabolismo**

Aproximadamente del 90 al 95% de una dosis de paracetamol se metaboliza rápidamente en el hígado (0802) principalmente por conjugación con ácido glucurónico o ácido sulfúrico a metabolitos que son considerados farmacológicamente inactivos. Una pequeña proporción de paracetamol sufre el metabolismo del citocromo P450, mediada por la forma p-aminofenol y posteriormente por N-hidroxilación, a N-acetil-benzoquinona imina, un intermediario altamente reactivo, el cual normalmente es inactivado rápidamente por conjugación con el glutatión reducido (9601). Sin embargo, con sobredosis grandes siguientes las vías de sulfato y glucurónido se saturan y el glutatión hepático se agota. Este metabolito reactivo puede resultar después en daño hepático severo y es, posiblemente también, nefrotóxico (9601, 0802).

El metabolismo del paracetamol es dependiente de la edad y de la dosis. Además, pequeñas diferencias se han visto en poblaciones étnicamente diferentes, tales como las poblaciones asiáticas y españolas (0801). En los niños jóvenes y recién nacidos, la conjugación con sulfato es la vía metabólica dominante (9601). El patrón de metabolismo de un adulto se hace evidente a los 12 años de edad (0802). Paracetamol intravenoso (Perfalgan®) fue administrado a niños y adolescentes sometidos a cirugía mayor. Corea de 4 semanas después de la última quimioterapia, siete niños y adolescentes (cinco esteosarcoma, dos tumores de Ewing) recibieron infusión de paracetamol (media: 15,0 mg/kg) para la analgesia. Algunas muestras de suero (37 muestras; 4-7 por paciente) y muestras de orina (27 muestras; 0-15 por paciente) fueron analizadas para el paracetamol, paracetamol-glucurónido, paracetamol-sulfato, paracetamol-mercapturato y paracetamol-cisteína utilizando electroforesis capilar. Modelos de efectos mixtos no lineales se utilizaron para describir la farmacocinética de paracetamol en plasma. La farmacocinética de paracetamol después de la administración i.v. se ha descrito por un modelo de dos compartimentos con un aclaramiento de 13,2 l/h/70 kg (CV 30%). El paracetamol, los conjugados glucurónido y sulfato, así como los derivados conjugados de cisteína y ácido mercaptúrico, ambos derivados de las vías de oxidación de paracetamol, se excretan en la orina. Por lo tanto, de manera similar a otros estudios, además de paracetamol y sus conjugados glucurónido y sulfato, los metabolitos de la vía metabólica del citocromo P450 también se encuentran en la orina en esta población (0509).

**Excreción**

Después de la administración de una dosis oral de 20 mg/kg a individuos jóvenes sanos, la eliminación del paracetamol es rápida y se completa en 10 horas (8402). El aclaramiento corporal total es de aproximadamente 5 ml/min/kg (0801). Tras la administración oral de dosis terapéuticas de 500-1000 mg, entre el 85 y el 100% de la droga puede ser recuperada en la orina dentro de 12-24 horas (9601, 0801). Corea del 50-60% se encuentra como el conjugado de ácido glucurónico, el 35% como el conjugado de ácido sulfúrico, y el 3% es cisteína conjugado. Pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados y desacetilados también se han detectado (9601). Aproximadamente el 2% a 4% se excreta como

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~paracetamol. La vida media plasmática después de dosis terapéutica es generalmente de 1 a 4 horas (0601, 0801, 0802).~~

**Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales*****Daño Renal***

~~En pacientes con daño renal los conjugados de sulfato y glucuronido pueden acumularse y además los intervalos de dosis necesitan ser ajustados (0802).~~

***Daño Hepático***

~~La vida media puede prolongarse en casos de severa disfunción hepática y en individuos con cirrosis. Los pacientes con síndrome de Gilbert's tienen un aclaramiento plasmático de paracetamol disminuido, además en estos pacientes la dosis debe ser reducida e aumentados los intervalos de dosis. Se recomienda generalmente que las dosis grandes deben ser evitadas en daño hepático (0801, 0802).~~

***Edad***

~~La vida media de paracetamol es levemente mayor en individuos mayores y en neonatos (2,2 — 5,0 h) y puede ser algo más corta en los niños (1,0 — 3,5 h), sin embargo, no hay efectos significativos de la edad en la tasa global de eliminación (0801, 0802). Se han observado cambios relacionados con la edad del aclaramiento después de una dosis i.v. El aclaramiento en recién nacidos prematuros (2.85 a 8.12 l/h/70 kg) y en neonatos (7,05 hasta 13,4 l/h/70 kg) es menor que en los lactantes, adolescentes y adultos (13.2 — 25.5 kg l/h/70) (0509).~~

~~El metabolismo del paracetamol es dependiente de la edad y de la dosis. En los niños pequeños y recién nacidos, la conjugación con sulfato es la vía metabólica principal (0601). El patrón de metabolismo en un adulto se hace evidente a los 12 años de edad (0802).~~

~~La eliminación de paracetamol en los niños suele expresarse en términos de vida media y los datos de aclaramiento son pocos. La forma en que el hígado metaboliza el paracetamol cambia con la edad. Estos cambios de aclaramiento relacionados con la edad son coherentes con la inmadurez de algunas de las vías metabólicas responsables del aclaramiento del paracetamol en los recién nacidos y lactantes (0002). Hay una inversión con respecto a la proporción de glucuronidación versus la sulfatación habitual en adultos de 2:1 en niños pequeños. Este patrón se revierte al patrón adulto a la edad de 12 años (0801).~~

~~Usando el profármaco intravenoso de paracetamol (y bajo el supuesto de que el 50% se convierte a paracetamol) ha sido reportado un aclaramiento de 0.149 l/h/kg en cinco recién nacidos (peso 2,5 kg, d.e 0,9) con menos de 10 días de edad, pero este no ayuda a predecir el aclaramiento en niños mayores porque la edad y los cambios evolutivos no se conocen. Anderson et al. (0002) reportó un aclaramiento corporal total (CL / Foral) en recién~~

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

~~nacidos a término de 4,9 (CV 38%) l/h/70 Kg después del paracetamol enteral. Este aclaramiento es del 40% de los reportados previamente en niños de 2-15 años (CL / Foral 13.5, CV 46% l/h/70 Kg) y en el actual meta-análisis (13.0 l/h/70 Kg, CV 41%). La conversión de los datos estimados del profármaco utilizando escalamiento alométrico revela un aclaramiento de 4,5 l/h/70 Kg (0.149 l/h/Kg) en los recién nacidos y 14 l/h/70 Kg (0.365 l/h/Kg) en lactantes (asumiendo un peso promedio de 7 kg). Este aumento de tamaño del aclaramiento estandarizado con la edad es similar con los resultados de Andersen et al. y los del profármaco (0002).~~

*Efecto de la raza o el sexo en la farmacocinética*

~~Tras la administración oral a 114 trabajadores de fábricas y oficinas de Londres, el aclaramiento de paracetamol fue 21% más lento en los asiáticos que en los caucásicos y la vida media fue mayor en un 18%. El rango total de aclaramiento fue 1,86 - 6,78 ml / min / kg. La eliminación fue más lenta en mujeres que en hombres y se encontró que aumenta con la ingesta de alcohol y el consumo de cigarrillos. La eliminación fue más rápida en mujeres que usan un anticonceptivo oral (8001). Estas observaciones se consideran aplicables a la administración intravenosa.~~

*Pacientes quirúrgicos*

~~Un estudio prospectivo, aleatorio se llevó a cabo para estudiar las concentraciones plasmáticas después de la primera y cuarta dosis de 1 g de paracetamol administrado por vía rectal o intravenosa (Parfalgan®) después de cirugía mayor. Un total de 48 pacientes sometidos a cirugía cardíaca fueron asignados al azar a su llegada a la UCI para recibir paracetamol cada seis horas, ya sea en forma de supositorios o inyecciones intravenosas. La concentración plasmática de paracetamol alcanzó su punto máximo ( $95 \pm 36 \mu\text{mol/l}$ ) dentro de los 40 minutos después de la administración i.v. inicial, pero no aumentó dentro de los 80 minutos después del primer supositorio. La concentración plasmática antes de la 4ª dosis fue de  $74 \pm 51$  y  $50 \pm 27 \mu\text{mol/l}$  en el grupo de administración rectal o i.v., respectivamente. La concentración de paracetamol alcanzó su punto máximo 20 minutos después de la 4ª dosis de los pacientes i.v. ( $210 \pm 84 \mu\text{mol/l}$ ) y se redujo a  $99 \pm 27 \mu\text{mol/l}$  en 80 min, en comparación con los pacientes por vía rectal  $69 \pm 44$  a  $77 \pm 48 \mu\text{mol/l}$ . Las diferencias en la farmacocinética pueden ser de importancia clínica y es preciso seguir trabajando para confirmar si el paracetamol intravenoso es más apropiado para controlar el dolor en estos grupos de pacientes (0602).~~

**Interacciones farmacocinéticas***Nicotina*

~~En un estudio de la depuración renal de paracetamol se encontró que el clearance fue significativamente más rápido en los fumadores (4,06 ml/min/kg) que en los no fumadores~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~(3,42 ml/min/kg) (8001). Sin embargo, este aumento en el clearance probablemente no tiene relevancia clínica.~~

**~~Barbitúricos / medicamentos inductores enzimáticos~~**

~~El uso crónico de barbitúricos (excepto butalbital) y otros fármacos inductores de enzima hepática (por ejemplo, fenitoína, sulfipirazona, y anticonvulsivos) pueden disminuir los efectos terapéuticos del paracetamol, probablemente debido a un metabolismo acelerado en el hígado. Ya que las enzimas microsomales están involucradas en la biotransformación de paracetamol a un metabolito reactivo que puede causar daños en el hígado, los fármacos que inducen la actividad de las enzimas hepáticas (por ejemplo, fenobarbital, sulfipirazona, fenitoína, rifampicina, isoniazida) pueden aumentar la hepatotoxicidad del paracetamol (9901, 0801).~~

~~El riesgo de toxicidad del paracetamol puede aumentar en los pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen enzimas hepáticas microsomales. La excreción puede verse afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas cuando se administra con probenecid. (0802)~~

**~~Alcohol~~**

~~Los pacientes con antecedentes de abuso crónico de alcohol son más susceptibles a daño hepático grave con dosis moderadas a altas de paracetamol (2.6 a 16.5 g/24 h), probablemente debido a una mayor producción de metabolitos activos de paracetamol, y también a una disminución de los niveles de glutatión circulantes (9501, 0801, 0802).~~

**~~Anticoagulantes~~**

~~La administración a largo plazo (1-2 semanas) de paracetamol (650 mg, 4 veces al día) puede potenciar el efecto de los anticoagulantes concomitantes (derivados cumarínicos o indandiónicos), posiblemente debido a la reducción de la síntesis hepática de los factores procoagulantes. El ajuste de la dosis del anticoagulante puede ser necesario (9501, 0802).~~

**~~Antibacterianos~~****~~i) Cloramfenicol~~**

~~Hay evidencia equívoca para sugerir que el paracetamol puede retrasar la eliminación de cloramfenicol y aumentar así su toxicidad (8601).~~

**~~ii) Isoniacida~~**

~~Algunos informes sugieren que los pacientes en tratamiento crónico con isoniazida pueden estar en riesgo de desarrollar hepatotoxicidad por una sobredosis de paracetamol a dosis que no se habría esperado que se produjera toxicidad. Dado que los pacientes en~~

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

~~tratamiento con isoniacida puede desarrollar efectos hepáticos con isoniacida sola, los datos de los informes de casos individuales no son claros en cuanto a si la administración crónica de isoniacida puede aumentar el riesgo de toxicidad del paracetamol. Estudios con voluntarios demostraron que la isoniacida inhibe la formación de los metabolitos tóxicos del paracetamol cuando se toma al mismo tiempo, lo que indica que la isoniacida en realidad podría proteger contra la hepatotoxicidad de una sobredosis de paracetamol. Sin embargo, también parece que el genotipo acetilación de la isoniacida puede desempeñar un papel en la actividad de CYP<sub>2E1</sub>, y basado en el genotipo acetilación, la inhibición o inducción puede estar presente después de la interrupción de la terapia de isoniacida. En dos estudios de inducción, cualquier evidencia que sugirió aumento de la actividad, se vio sólo durante un breve periodo de 12 a 48 horas después de la interrupción de la isoniacida (0801).~~

*Antivirales**i) ~~Zidovudina y otros~~*

~~Una mayor frecuencia de neutropenia se ha reportado después de la coadministración de paracetamol y zidovudina. El desarrollo de hepatotoxicidad grave se reportó en un paciente. Por lo tanto, la coadministración de paracetamol y zidovudina se debe evitar en pacientes infectados por el VIH debido a un posible aumento del riesgo de neutropenia (0802).~~

*AINES*

~~La administración concomitante de diflunisal (AINE) con paracetamol produce aproximadamente un 50% de aumento en los niveles plasmáticos de paracetamol en voluntarios normales, paracetamol no tuvo ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de diflunisal. La importancia clínica de estos hallazgos no se ha establecido. Sin embargo, se debe tener precaución con la administración concomitante de diflunisal y paracetamol y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente (0801).~~

~~El efecto de una combinación de parecoxib i.v. (inhibidor COX-2) y el paracetamol (parecoxib 40 mg + 1 g de paracetamol) sobre la función plaquetaria fue evaluada en 18 voluntarios sanos. La inhibición de la agregación plaquetaria no mostró diferencias entre el acetaminofeno (paracetamol) solo y la combinación (P = 0,82). plasmáticas de paracetamol no se modificaron. La combinación provocó un leve grado de inhibición de la COX-1 correspondiente a la del paracetamol solo (0606).~~

*Carbón activado*

~~El carbón activado (CA) ha demostrado mejorar la eliminación de ciertos fármacos administrados por vía intravenosa, tales como la teofilina y la carbamazepina. Una sola dosis oral de carbón activado administrado una hora antes de 1 g de paracetamol administrado como una infusión i.v de 15 minutos a 18 voluntarios humanos saludables, redujo la vida media de eliminación terminal y el tamaño de las AUC de paracetamol en comparación con el control; la vida media 9 min (p = 0,006) AUC 11% menor (p < 0,002). Los resultados indican la posibilidad de que el carbón tenga un efecto sobre el paracetamol~~

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~que ya ha sido absorbido de forma sistémica, a través de la diálisis intestinal, que no se ha demostrado anteriormente (0302).~~

#### ~~7.3.2 Farmacodinamia~~

~~Al igual que los AINEs, el paracetamol posee actividad analgésica y antipirética, pero no inhibe la agregación plaquetaria o induce ulceración gastrointestinal (0001). Su actividad anti-inflamatoria es considerada débil en el mejor de los casos. Es aproximadamente 10 veces menos potente que la aspirina como un inhibidor periférico de ciclooxigenasa (COX). Pero es casi equivalente a la aspirina en el bloqueo de la COX en el cerebro, y el efecto antipirético del paracetamol se ha demostrado que implica la inhibición de la COX en el cerebro, esto de acuerdo con las observaciones de (9601), ver más abajo.~~

#### ~~Actividad analgésica~~

~~Aunque los sitios y el mecanismo del efecto analgésico del paracetamol no se han dilucidado, los principales efectos terapéuticos de la droga parecen deberse a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y por lo tanto, la producción de prostaglandinas (9601). Las prostaglandinas son capaces de sensibilizar a los receptores del dolor es decir, promover la hiperalgesia (9601). PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> se generan a partir del ácido araquidónico por medio de la ciclooxigenasa de ácidos grasos (COX). COX existe en dos o posiblemente tres isoformas conocidas: la COX-1, que se localiza en la membrana celular y es expresada en la mayoría de los tejidos y plaquetas de la sangre (9301) y la COX-2, que se induce en un número de células por citoquinas y mediadores de la inflamación, generalmente se expresa sólo después de activación de las células (9301), y también se ha sugerido que puede haber otra isoenzima COX (COX-3), que es preferentemente inhibida por el paracetamol. El paracetamol inhibe la ciclooxigenasa, lo que reduce la producción de prostaglandinas en el sistema nervioso central (8401). La reducción de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central produce el efecto analgésico. Así, aunque el sitio exacto y el mecanismo de acción analgésico no está claramente definido, paracetamol parece producir analgesia por elevación del umbral del dolor. El mecanismo potencial puede implicar la inhibición de la vía del óxido nítrico mediado por una variedad de receptores de neurotransmisores incluyendo N-metil-D-aspartato y la sustancia P (9801).~~

~~Un trabajo más reciente de Lee (0701) contribuye aún más a estas observaciones. El efecto de paracetamol sobre la liberación de PG y los patrones de expresión de genes relacionados con la producción de PG en un modelo clínico de daño tisular e inflamación aguda se evaluaron in vivo. Los sujetos (110 pacientes ambulatorios) recibieron 1.000 mg de paracetamol, 50 mg de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la COX-2), 30 mg de ketorolaco (un inhibidor doble de la COX-1/COX-2), o placebo antes de la cirugía de remoción de dos terceros molares mandibulares. Microdiálisis se utilizó para recoger el transudado inflamatorio de la zona quirúrgica para la medición de los niveles de PGE<sub>2</sub> y TXB<sub>2</sub> en el sitio del daño. Las biopsias fueron recolectadas para investigar los patrones de expresión de los~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



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

~~genes relacionados con la producción de PG en la línea base antes de la cirugía y a las 3 o 24 h después de la cirugía. La liberación de PGE2 fue suprimida por el paracetamol, ketorolaco, y rofecoxib en comparación con el placebo a las 3 h coincidente con una mayor expresión del gen COX-2 en biopsias recogidas en el sitio quirúrgico. La liberación de TXB2 fue suprimida sólo por ketorolaco. La expresión génica COX-2 se mantuvo elevada con el tratamiento continuado las 24 h con paracetamol y ketorolaco. La expresión génica COX-1 fue significativamente regulada las 24 h por paracetamol, ketorolaco y el rofecoxib. La supresión de paracetamol de PGE2 sin la inhibición de la liberación de TXB2, cuando la expresión del gen COX-2 es regulada, sugiere que el paracetamol es un inhibidor selectivo de la COX-2 *in vivo*. La sobre regulación del gen COX-2 y la regulación hacia abajo de la expresión del gen COX-1 sugiere que el paracetamol puede dar lugar a cambios en prostanooides derivados de la COX con las reiteradas dosis (0701).~~

~~El paracetamol puede estimular la actividad de las vías descendentes de serotonina que inhiben la transmisión de señales nociceptivas en la médula espinal. También puede interferir con la entrega de beta-endorfinas periféricas a sus receptores y por lo tanto aliviar el dolor, esto se ha observado en pacientes con osteoartritis (0607).~~

*Actividad antipirética*

~~La actividad antipirética del paracetamol reside en la estructura de aminobenceno (0601). El paracetamol reduce la fiebre, probablemente por una acción directa sobre el centro regulador de temperatura del hipotálamo, lo que aumenta la disipación de calor del cuerpo (a través de la vasodilatación periférica y sudoración). La acción de pirógenos endógenos sobre los centros de regulación de calor se inhibe. Un mecanismo de acción periférico se propuso también, como una dosis subterapéutica sistémica de 30 mg de paracetamol aplicado directamente en el alveolo de extracción dental produjo un alivio significativo del dolor (0001). Por sobre todo, mecanismos de acción periféricos y centrales, que involucren tanto las vías prostaglandínicas y no prostaglandínicas pueden existir (0001). La inhibición del metabolismo del ácido araquidónico no es requisito indispensable para el efecto antipirético del paracetamol. Paracetamol (acetaminofón) no depende de la activación del receptor de la arginina vasopresina V-1 para inducir antipiresis como se ha observado en las ratas tratadas con indometacina y salicilatos. Esto se ha demostrado en animales mediante la observación de una disminución tanto en la fiebre y la actividad de PGE tras la administración de paracetamol a gatos no anestesiados, y en conejos y perros cuando la prostaglandina sintética del cerebro fue inhibida por la administración de paracetamol (0801).~~

~~Las concentraciones plasmáticas de paracetamol entre 0,06 y 0,13  $\mu\text{mol/l}$  se han asociado con un efecto antipirético. Un modelo farmacodinámico para la reducción de la fiebre con paracetamol no se ha informado.  $E_{\text{max}}$  y  $CE_{50}$  se calculan a partir de la concentración observada y datos de los cambios de temperatura. Aunque la estimación de la reducción de la temperatura máxima tiene una alta CV, un  $E_{\text{max}}$  de 5,4° F (3° C) sería clínicamente~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~razonable. Varios estudios han demostrado la reducción de la fiebre de hasta 3° F después de ya sea paracetamol (10 a 12.5 mg/kg) e ibuprofeno (5-10 mg/kg). La reducción de temperatura asociada con dosis por encima de 12,5 mg/kg de paracetamol no se ha investigado (9801).~~

#### ~~Farmacodinamia no relacionada con las indicaciones~~

##### ~~Cardioprotección~~

~~El paracetamol genera reducción dosis dependiente en las prostaglandinas circulantes, inhibe la mieloperoxidasa y la oxidación de las lipoproteínas, y parece conferir cardioprotección bloqueando los efectos de radicales hidroxil, peroxinitrito, y el peróxido de hidrógeno. Cardioprotección se observó por primera vez en corazones aislados de cobayos, perfundidos y sometido a daño de isquemia-reperfusión. Corazones pre-tratados con paracetamol recuperaron en mayor grado la función ventricular y exhibió una mejor ultraestructura miofibrilar en comparación con corazones tratados con el vehículo. Investigaciones *in vitro* han sugerido una función protectora del paracetamol en arritmogénesis barbitúrica inducida y daño miocárdico hipoxia-reoxigenación. El paracetamol también reduce el tamaño del infarto en perros expuestos a 60 min de isquemia miocárdica regional y 180 min de perfusión (0550, para más detalles consulte el módulo 2.4).~~

##### ~~Efectos sobre el metabolismo de glucosa~~

~~La administración de paracetamol a los ratones, en una dosis usada con seguridad por el ser humano, reduce la producción de oxígeno mitocondrial reactivo y concomitantemente previene el desarrollo de diabetes tipo 1 y tipo 2 en modelos animales establecidos. Se utilizaron modelos de ratón para la diabetes tipo 1 (estreptozotocina) y diabetes tipo 2 (dieta rica en grasas) para examinar la capacidad del paracetamol para intervenir en el desarrollo de la diabetes. En ratones C57BL/6J, estreptozotocina causó un aumento dosis dependiente de la glucosa en sangre en ayunas. Paracetamol diario (20 mg/kg de peso corporal) previno de manera significativa y parcialmente revirtió el aumento en los niveles de la glucosa en sangre en ayunas producidos por estreptozotocina. Después de 10 semanas con una dieta alta en grasas, los ratones desarrollaron en ayunas hiporinsulinemia o intolerancia a la glucosa en comparación con los animales alimentados con una dieta de control. El paracetamol en gran medida previene estos cambios en la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por otra parte, paracetamol impidió en gran medida el aumento de la grasa corporal en ratones alimentados con la dieta alta en grasas. Uno mecanismo de protección para el paracetamol es sugerido por los estudios que utilizan mitocondrias hepáticas aisladas, donde las concentraciones micromolar bajas abolieron la producción de oxígeno reactivo que de otra manera podrían contribuir a la destrucción de las células beta pancreáticas (0857).~~

#### ~~Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

~~Las combinaciones con los opiáceos como la codeína u oxicodeona han demostrado tener un mayor efecto analgésico que el paracetamol solo o dosis más altas de los opiáceos, y los eventos adversos son menos (9901).~~

~~La vía intravenosa y la velocidad de distribución del paracetamol permite un rápido inicio del efecto terapéutico de la droga, que es esencial para el alivio inmediato del dolor. El paracetamol puede ser recomendado para pacientes de todas las edades. En pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática la dosis debe ser reducida o el intervalo de dosificación se debe ser extendido. Las recomendaciones de dosis en la actual ficha técnica son compatibles con el perfil farmacocinético de paracetamol.~~

~~Todas las interacciones clínicamente relevantes de paracetamol antes nombradas se mencionan en la Ficha Técnica. Las interacciones potenciales más importantes de la droga a dosis terapéuticas, resultan del hecho de que diversos agentes pueden aumentar la hepatotoxicidad del paracetamol. En cuanto a la interacción de paracetamol con fármacos anticoagulantes, la precaución es solo requerida en, en tratamientos de largo plazo con dosis altas. A la dosis recomendada y para la terapia a corto plazo las interacciones descritas para el paracetamol en la ficha técnica son suficientes para garantizar la administración segura de esta droga.~~

~~Como se señala en la ficha técnica actual, el modo de acción del paracetamol no está todavía completamente descrito, pero debe tenerse en cuenta que se está trabajando para explorar los posibles mecanismos implicados y los datos publicados estén disponibles.~~

**7.4 Revisión de Eficacia**

~~El paracetamol por vía oral puede ser considerado como el fármaco de elección cuando un analgésico suave es indicado. Las indicaciones incluyen el tratamiento del dolor leve y moderado de la cefalea, enfermedades reumáticas, dolor de muelas y la dismenorrea leve (9501, 9601, 9901, 0401, 0801, 0802). El uso de paracetamol por vía intravenosa esta sin embargo, destinado para utilizar en tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de fiebre, cuando hay una necesidad urgente para tratar el dolor o la hipotermia y/o cuando las demás vías de administración tales como la oral no son posibles (0510).~~

~~La formulación intravenosa de paracetamol potencialmente reducirá los efectos secundarios relacionados con la dosis que se producen con el uso de agentes individuales, tales como los efectos adversos con altas dosis de opiáceos. La formulación i.v es también una opción analgésica adicional útil para pacientes que tienen una condición prolongada que les impide la administración oral, para aquellos que no pueden recibir AINEs o para aquellos pacientes en que las dosis de los opiáceos deben reducirse al mínimo o evitarse en el período perioperatorio. Los estudios han demostrado que Parfalgan® 1 g muestra una eficacia comparable a 10 mg de morfina intramuscular, 75 mg de diclofenaco intramuscular o 30 mg de ketorolaco por vía intravenosa, y el paracetamol intravenoso es apropiado para el uso~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~post-operatorio ya sea solo o en combinación con otros analgésicos (0404, 0510). Su uso para la cirugía gástrica, donde el estómago no funciona, es de importancia inmediatamente después de una cirugía mayor o cuando el paciente no tiene una sonda de alimentación enteral (0510).~~

~~Paracetamol intravenoso se ha demostrado que ofrece una mayor precisión para la dosificación, y evita la variabilidad en la absorción y biodisponibilidad, en particular en los niños para los que por desgracia, la conocimiento farmacodinámico de analgésicos sigue siendo negligente y es por lo general extrapolado a partir de datos de los adultos (0601). Propacetamol, el profármaco soluble en agua, da lugar a concentraciones séricas de 10 µg/ml en niños de 2-15 años después de la administración i.v. de 30 mg / kg durante 6 horas y esta concentración se asocia con una satisfactoria reducción del dolor de 2.6/10 después de la amigdalectomía.~~

~~El uso de este profármaco sin embargo, es complicado por la interpretación de dosis (es decir, 1 g de propacetamol es equivalente a 0,5 g de paracetamol), dolor a la inyección o informes ocasionales de dermatitis de contacto en trabajadores de la salud. La introducción de Parfalgan® (paracetamol iv) no obstante, evita algunos de estos problemas (0601). Menos dolor en el sitio de inyección y analgesia similar ocurrió con la sola infusión de 15 minutos de paracetamol intravenoso en comparación con propacetamol seguido a la operación de hernia inguinal en niños. Hubo una reducción drástica en el alivio del dolor entre 15 y 30 minutos consistente con un retraso en conseguir concentraciones en el sitio del efecto en el cerebro (en base a estudios de distribución en el LCR). Se concluyó que la formulación intravenosa soluble tiene lugar en el tratamiento de los niños a quienes no se les ha permitido o no pueden darse fórmulas enterales (0601).~~

~~Varios estudios han demostrado la bioequivalencia de 1 g de paracetamol y 2 g de propacetamol para la analgesia postoperatoria en los adultos y los resultados han sido confirmados en los niños (0716). Por esta razón, los datos de eficacia para propacetamol se pueden aplicar al paracetamol i.v. listo para usar. Un estudio multicéntrico destacó los beneficios económicos y prácticos del paracetamol i.v. listo para usar, el número de tareas llevadas a cabo para preparar la formulación son significativamente inferiores a las de propacetamol y el tiempo de uso total y el de administración se reduce en un 53%. Además, en los EE.UU. se encontró que hubo una ganancia financiera de \$ 1.46/ administración en comparación con propacetamol i.v.~~

~~Paracetamol por vía intravenosa, recientemente llegó a estar disponible en Australia, para el tratamiento del dolor cuando la vía de administración oral o rectal no es posible (0710). El cumplimiento de las pautas de prescripción se evaluaron junto con una evaluación de la seguridad del paracetamol i.v. usado a 4 g / día. Paracetamol intravenoso se dio a 85 pacientes consecutivos de la atención primaria y un hospital de referencia terciaria durante un período de 7 meses de diciembre de 2005 a junio 2006 después de la cirugía abdominal (90%) y dolor musculoesquelético (10%). Las condiciones de comorbilidad que se incluyen insuficiencia renal grave (0,4%), dependencia del alcohol (3,5%), insuficiencia hepática pre-existente (2,4%) y desnutrición (18,8%). 94% de los pacientes también estaban recibiendo~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~por vía oral o parenteral medicamentos opiáceos de rescate. Se encontró que las directrices de la prescripción no fueron cumplidas en el 25% de los pacientes, sobre todo porque la ruta iv se utiliza también, a pesar de la presencia de una vía alternativa de administración, 12 pacientes recibieron paracetamol iv durante un tiempo mayor de 48 h. Sin embargo, no hubo nuevos problemas de seguridad (0710).~~

~~Un ejercicio similar de interés, se llevó a cabo en el Reino Unido desde octubre 2006 a enero 2007. Un estudio NHS de 90 pacientes reveló que Parfalgan® (paracetamol iv) estaba siendo sobre utilizado en salas de cirugía y se recomendó encarecidamente que un paciente debía tomar medicamentos por vía oral si era posible. Se señaló que las drogas por vía intravenosa pueden dar lugar a un mayor riesgo de infección y también ocupa más de tiempo de la enfermera ya que la administración intravenosa requiere una segunda enfermera para comprobar. Otro riesgo clínico es el desarrollo de la embolia de aire, especialmente con una línea central, de modo que se requiere una estrecha vigilancia. Sin embargo, la auditoría está a favor de la utilización de Paracetamol i.v, ya que generalmente produce efectos más rápidos y más fiables que los analgésicos por vía oral después de una cirugía (0510).~~

#### ~~7.4.1 Use en salas de cirugía dolor post operatorio~~

~~Una gran ventaja para paracetamol i.v. es la observación de un efecto de ahorro de morfina, que es importante desde el punto de vista de los efectos secundarios relacionados a la morfina y por lo tanto a la calidad de vida de los pacientes. Un efecto de ahorro de morfina de hasta 45% se ha observado en varios tipos de dolor postoperatorio (0716).~~

#### ~~Paracetamol i.v. como el principal analgésico estudios controlados con placebo~~

~~Durante varios años, la eficacia y seguridad de paracetamol i.v. para el manejo del dolor post operatorio leve a moderado se ha demostrado en una variedad de modelos post quirúrgicos y paracetamol ha demostrado ser significativamente más eficaz que el placebo (0716). La eficacia de paracetamol es dependiente del procedimiento quirúrgico. La administración intravenosa es la vía de elección cuando la administración oral no es posible o cuando se requiere una analgesia rápida después de cirugía. Es de acción rápida y más eficaz que la administración oral. Se ha demostrado en voluntarios sanos que el efecto analgésico y las concentraciones plasmáticas están estrechamente correlacionados y eran dependientes de la dosis. En la mayoría de los estudios realizados en el contexto de dolor post operatorio, los regímenes de paracetamol que se utilizaron fueron 4 g/día, un estudio utilizó 6 g/día y en este estudio se observó la mayor disminución en la intensidad del dolor (0607).~~

~~La dosis recomendada para paracetamol i.v. en adultos es de 1 g, sin embargo los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos sugieren que se podría obtener una mejor analgesia con una dosis inicial de 2 g (0603). Un grupo de estudio de un solo centro,~~

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

~~aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, 3 paralelo se tomó para explorar más este régimen alternativo. Los pacientes que reportaron dolor moderado a grave, después de una cirugía del tercer molar, recibieron una sola infusión de 15 minutos de, ya sea 2 g ó 1 g de paracetamol i.v. y se incluyó un grupo placebo. La eficacia y seguridad se evaluaron por más de 8 horas en 297 pacientes (132 → 2 g por vía intravenosa; 132 → 1 g por vía intravenosa y, 33 → placebo). La suma del alivio del dolor por más de 6 horas fue significativamente superior con la dosis de 2 g en comparación con la dosis de 1 g y el placebo ( $p < 0,0001$ ). Las puntuaciones de alivio del dolor fueron significativamente superiores para 2 g de 30 minutos a 8 h ( $p < 0,0001$ ). La mediana de duración de la analgesia fue significativamente más larga que con la dosis más baja y el placebo ( $p < 0,0001$ ) (0603). Otros estudios han reportado resultados similares (0607). Además los efectos ahorradores de morfina no son evidentes para la dosis más baja; 1 g cada 6 horas, tuvo un efecto de ahorro de <10 mg sobre el consumo de morfina de 24 horas y no redujo significativamente los efectos secundarios de morfina (0607).~~

~~La amigdalectomía en adultos se asocia a dolor post operatorio significativo y un estudio prospectivo controlado con placebo, se realizó para evaluar la eficacia analgésica y seguridad de 1g de paracetamol i.v. en 76 pacientes adultos sometidos a amigdalectomía diatermia bipolar estándar (0805). Después de la amigdalectomía realizada bajo anestesia general, los pacientes fueron escogidos aleatoriamente para recibir ya sea paracetamol i.v. (n = 38) o solución salina 0,9% normal como placebo (n = 38) a intervalos de 6 horas. Ningún otro medicamento analgésico se permitió para el dolor postoperatorio durante el estudio. El grupo de paracetamol por vía intravenosa difirió significativamente del grupo placebo con respecto al alivio del dolor y el tiempo medio hasta el rescate de petidina. El paracetamol intravenoso reduce significativamente el consumo de petidina durante un período de 24 horas. Los peores dolores después de la cirugía fueron también los más severos en el grupo placebo que en el grupo de paracetamol. Se concluyó que el paracetamol intravenoso administrado regularmente en pacientes adultos con dolor moderado a severo después de la amigdalectomía proporcionó una analgesia rápida y eficaz (0805).~~

~~La cirugía endoscópica de senos para nasales (CES) es una operación emergente en el oído, la nariz y la cirugía de la garganta y en los EE.UU. más de 200.000 operaciones se llevan a cabo cada año. Las principales indicaciones son sinusitis maxilar recurrente y crónica y poliposis nasal. Muchos de los pacientes sometidos a CES tienen asma y poliposis nasal y son intolerantes a la aspirina, por lo que los AINEs no son adecuados (0605). La recuperación temprana y el manejo del dolor después de la CES son todavía en gran parte inexplorados y en un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, controlado con placebo en 74 pacientes con CES se llevó a cabo para comparar 1 g de paracetamol i.v. (N = 36) con placebo (solución salina normal 0,9% (n = 38)). Ningún otro medicamento analgésico se permitió durante el estudio, pero la necesidad de rescate analgésico durante las primeras 4 horas después de la cirugía, así como todos los eventos adversos fueron registrados. La mayoría de los pacientes, 27 de 38 (71%), en el grupo placebo necesitaron analgésicos de rescate, pero significativamente menos pacientes en el grupo de paracetamol requirió analgesia de rescate, es decir, sólo 9 de 36 (25%) pacientes necesitaron oxicoxona. El peor~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~dolor después de la cirugía fue más severo en el grupo placebo que en el grupo de paracetamol. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de eventos adversos, los más comunes son los vómitos, náuseas y dolor de cabeza. Se concluyó que, aunque el paracetamol provee un adecuado alivio del dolor en la mayoría de los pacientes que hayan sido objeto de CES, la analgesia fue insuficiente en algunos pacientes, y la necesidad de una analgesia más efectiva fue necesaria durante la fase inicial de recuperación (0605).~~

~~El paracetamol es relativamente seguro en pacientes con asma o intolerancia a la aspirina e interfiere menos con la función plaquetaria y no prolonga el tiempo de sangrado con tanta facilidad como los AINEs - esto se considera como cuestiones importantes de seguridad en los procedimientos quirúrgicos ginecológicos. En una serie de ensayos con paracetamol i.v. se ha demostrado que reduce los requerimientos de opiáceos post operatorios en pacientes adultos sometidos a cirugía ginecológica mayor y es un componente útil de analgesia multimodal proporcionando una buena calidad de alivio del dolor post operatorio para la histerectomía abdominal, cistectomía ovárica y la cesárea (0901). La eficacia de 1 g de paracetamol i.v. para disminuir el dolor asociado con el legrado fraccionado se evaluó, por tanto, en un estudio de doble ciego, aleatorio, controlado con placebo en 70 mujeres en el que el dolor era leve a moderado (0901). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 g de paracetamol i.v. (n = 36) o solución salina 0,9% como placebo (n = 34) antes del procedimiento. La principal medida de resultado fue la intensidad del dolor evaluada por una escala analógica visual de 10 cm. La puntuación del dolor se realizó a t (1) = antes del procedimiento, t (2) = durante el procedimiento y t (3) = 30 minutos después del procedimiento. El análisis estadístico se realizó mediante la t de Student, la prueba, el chi cuadrado y el análisis de correlación de Pearson. Las puntuaciones de dolor en el instante t (2) y T (3) fueron significativamente mayores que la puntuación en el instante t (1) en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de dolor en el instante t (1), t (2) y t (3) entre los dos grupos. El estado monopáusico no tuvo efecto sobre las puntuaciones de dolor y en el resultado del tratamiento. Las puntuaciones de dolor antes del procedimiento fueron significativamente mayores en las mujeres con antecedentes de legrado endometrial en comparación con mujeres que no tienen historia. En conclusión, por lo tanto, no había ninguna ventaja evidente para el uso de paracetamol i.v para la analgesia intra y post operatoria en pacientes sometidos a procedimiento de legrado fraccionado ambulatorio (0901). Mayores estudios se consideraron necesarios para confirmar y ampliar estos resultados.~~

~~En un estudio aleatorio, de doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron sesenta y cuatro mujeres sometidas a esterilización laparoscópica para investigar la correlación entre las concentraciones de paracetamol en el suero y el efecto analgésico (0301). Las pacientes recibieron propacetamol i.v. 40 mg / kg (grupo H), 20 mg / kg (grupo I), 10 mg / kg (grupo L) e placebo después de cirugía. El opioide alfentanilo estaba disponible a través de la analgesia controlada por el paciente (ACP) durante 4 h del periodo de estudio post operatorio. El dolor autoreportado de los pacientes se registró en la escala visual analógica (EVA). De una a 3 horas después de la inyección de propacetamol el consumo de alfentanilo fue significativo (p = 0,01 hasta 0,04) mayor en el grupo placebo, en comparación con los~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~grupos H, I, y L recibiendo propacetamol. No hubo diferencias significativas entre las cantidades de alfentanil consumidas en los grupos H, I, y L. La puntuación inicial EVA fue moderada (5,4-6,2), y disminuyó significativamente ( $p < 0,0001$ ) con el tiempo, sin diferencias entre los grupos. Por consiguiente, hubo un efecto significativo de efecto ahorrador de opioides del paracetamol en el período post operatorio inmediato. Los datos farmacocinéticos sugieren que hay un efecto techo de paracetamol a concentraciones de 14  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y no se observan más efectos por encima de este nivel sérico (0301).~~

~~En un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, 40 pacientes fueron divididos en 2 grupos (n = 20 cada uno) para recibir el 1 g de paracetamol (grupo 1) o 100 ml de NaCl 0,9% (grupo 2) al final de la operación (laminectomía lumbar o discectomía) y a intervalos de 6 horas, durante 24 horas. AGP I.V. con morfina se usó como analgésico de rescate en ambos grupos. El dolor fue evaluado en reposo y en movimiento en la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup>, 18<sup>a</sup> y 24<sup>a</sup> horas utilizando una escala analógica visual. Los parámetros hemodinámicos, el uso de la morfina, la satisfacción del paciente y los probables efectos secundarios también fueron evaluados. Las puntuaciones de dolor en reposo y en movimiento a la 12<sup>a</sup>, 18<sup>a</sup>, y 24<sup>a</sup> horas fueron significativamente menores en el grupo de paracetamol ( $p < 0,001$ ). El consumo de morfina no fue significativamente diferente estadísticamente, entre los grupos ( $p > 0,05$ ). En el grupo placebo los vómitos fueron significativamente mayores ( $p = 0,027$ ). En el grupo de paracetamol significativamente más pacientes calificaron su manejo del dolor como excelente (45% vs 5%), pero no hubo efecto significativo de ahorro de opioides (0806).~~

#### Administrado en combinación

##### AINEs

~~La combinación de paracetamol y AINEs es ampliamente utilizada en clínica, pero los resultados generales de su ventaja no están claros (0716). La combinación de AINEs y paracetamol es más eficaz que el paracetamol solo, pero el beneficio es menos evidente cuando se compara con AINEs utilizados solos y la combinación de profármaco i.v. propacetamol con ketoprofeno no mejoró la analgesia en relación a ketoprofeno solo. Todavía no está claro si la combinación entre el paracetamol y los inhibidores COX-2 selectivos proporcionaría una mejor analgesia, algunas ventajas se han observado para la amigdalectomía de adultos (0607).~~

~~El diclofenaco administrado por vía rectal con propacetamol i.v. no mostró ninguna ventaja en relación al diclofenaco solo y los estudios han demostrado que no hubo efecto ahorrador de la morfina o efecto aditivo en la reducción de dolor cuando se combinaron diclofenaco y propacetamol i.v. (0716).~~

~~Una combinación de ketorolaco con paracetamol i.v. se informó ser significativamente más eficaz para reducir el dolor que los AINEs solos y cuando se combinó ketoprofeno con propacetamol en pacientes sometidos a cirugía urológica, la combinación es también más eficaz que cada fármaco por separado. Otro estudio en pacientes que requieren cirugía de~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



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

~~tiroides demostró sin embargo, que no hubo diferencias entre la terapia de combinación y el agente administrado solo (0716).~~

~~Las eficacias analgésicas de paracetamol rectal y parenteral y la evidencia de un posible efecto aditivo analgésico de la combinación de paracetamol con un AINE fueron revisados por Romsing (0202). Estos eran ensayos controlados aleatorios. Diez estudios compararon paracetamol parenteral con placebo y ocho estudios mostraron una mejoría en el alivio del dolor con paracetamol. De los nueve estudios que comparan el paracetamol con una combinación de paracetamol y AINE, seis estudios mostraron una mejoría en el alivio del dolor para la combinación, mientras que sólo dos de los seis estudios de comparación de un AINE con una combinación de un AINE y el paracetamol, mostraron una mejoría en el alivio del dolor para la combinación. Se concluyó que, aunque sólo había unos pocos estudios, el uso concomitante de paracetamol y AINE no fue superior al paracetamol solo, pero no se encontró evidencia de mayor efecto analgésico de la combinación en comparación con AINE solo (0202).~~

~~Un meta-análisis de los resultados clínicos demostraron que, aunque hubo un significativo efecto de ahorro de morfina, cuando se adiciona paracetamol o AINEs a la morfina por vía intravenosa no hubo reducción de la intensidad del dolor a las 24 h. No hubo una reducción en la incidencia de náuseas y vómitos cuando se añadió el paracetamol y esto también fue evidente con los AINEs. Se consideró que la combinación de varios analgésicos no opioides puede producir un efecto aditivo o sinérgico. La adición de un AINE al paracetamol y la anestesia con opioides controlada por el paciente, en pacientes sometidos a mastectomía y construcción de mama inmediata, se encontró que mejoraba el alivio del dolor y reducía el consumo de opioides durante las primeras 20 h en reposo (0607).~~

***Agentes morfínicos***

~~La eficacia analgésica y seguridad de una dosis única iv de 3 g de paracetamol como coadyuvante analgésico en los adultos fue investigado por Silvanto y colaboradores (0715). Ciento siete pacientes sometidos a una amigdalectomía bajo anestesia local, se asignaron al azar para recibir 3 g de paracetamol i.v., 75 mg de diclofenaco o placebo antes de la cirugía (0715). Durante las primeras horas después de la cirugía, tanto paracetamol y diclofenaco disminuyó ( $p < 0.05$ ) el consumo de morfina, pero no tuvo efecto después de este tiempo. Los valores de 6 h de consumo acumulado de morfina en los pacientes que recibieron paracetamol ( $18,7 \pm 13,8$  mg), diclofenaco ( $16,1 \pm 9,9$  mg) y placebo ( $22,0 \pm 12,1$  mg) no fue diferente. La integridad hepatocelular fue alterada en cierta medida en las personas sensibles y el uso de dosis i.v de paracetamol superiores a 1 g por lo tanto, no se recomienda, ver la sección 2.5.5 (0715).~~

~~Algunas ventajas se han observado después de la cirugía oral, cuando el paracetamol y tramadol son combinados. El paracetamol se ha combinado con la morfina por vía intravenosa y se ha observado un efecto ahorrador de morfina algo importante (20%,  $p = 0,003$ ), aunque no hubo disminución de la incidencia de efectos adversos relacionados con la morfina (0607). Se consideró sin embargo que se requerían nuevos estudios para evaluar~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~el efecto ahorrador de opioides y efectos de analgésicos complementarios para los nuevos esquemas terapéuticos de paracetamol intravenoso (0607).~~

~~Los estudios han demostrado que después de una craneotomía, el paracetamol 30 mg / kg iv fue insuficiente para llevar alivio al paciente, pero la adición de ya sea tramadol o nalbufina produjo alivio adecuado del dolor. Para después de la cirugía de cesárea, el paracetamol i.v. combinado con morfina epidural tenía una puntuación de dolor mejorada, pero no fue significativo (0716).~~

~~Los AINEs con opioides se utilizan habitualmente después de la cirugía cardíaca y son cargados por los efectos secundarios, por lo tanto el tramadol con paracetamol fue considerado como una alternativa (0708). La eficacia de paracetamol i.v. como analgésico adyuvante a un fondo analgésico basado en tramadol fue evaluada después de la cirugía cardíaca. Un total de 113 pacientes participaron en este ensayo aleatorio, un control, doble ciego, controlado con placebo, donde 56 pacientes fueron aleatoriamente escogidos para recibir paracetamol (1 g 15 minutos antes del final de la cirugía y cada 6 h durante 72 h) y 57 para placebo. Además de la medicación del estudio, un régimen analgésico estándar estaba disponible para todos los pacientes.~~

~~Se trataba de una dosis de carga de 200 mg de tramadol i.v. administrado 30 minutos antes de la primera dosis de la droga en estudio, seguida de una infusión continua de 300 mg de tramadol durante un período de 24 horas. El tramadol se continuó durante 72 h. El tratamiento profiláctico antiemético (ondansetrón) estuvo también disponible para ambos grupos de pacientes. El dolor postoperatorio fue evaluado por escala visual analógica, y se midió en reposo y durante una respiración profunda. Una dosis de rescate de 2.5 mg de morfina por vía intravenosa se administró cuando el puntaje EVA fue mayor que 3. Las características basales fueron equivalentes entre los dos grupos y a las 12, 18, 24 horas después del final de la operación, los pacientes que recibieron paracetamol tuvieron significativamente menos dolor en reposo ( $p = 0,0041, 0,0039, 0,0044$ , respectivamente), después de este tiempo los dos grupos no presentaron diferencias. Durante una respiración profunda la diferencia fue significativa sólo a las 12 h ( $p = 0,0040$ ). El grupo de paracetamol morfina requirió menos morfina acumulativa que el grupo placebo (48 mg vs 97 mg), aunque la diferencia no fue significativa. Por lo tanto, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, paracetamol por vía intravenosa en combinación con tramadol debe proporcionar un control efectivo del dolor (0708).~~

~~Un modelo de dolor experimental en humanos se utilizó para examinar las propiedades analgésicas y antihiperalgésicas del opioide débil tramadol y paracetamol iv, individualmente y en combinación. Un total de 17 voluntarios sanos participaron en este estudio de doble ciego controlado con placebo en un diseño cruzado. La estimulación transeutánea eléctrica en alta densidades de corriente ( $29,6 \pm 16,2$  mA) indujo dolor agudo espontáneo (NRS = 6 de 10) y distintas áreas de hiperalgnesia por estímulos mecánicos dolorosos (pinchazo; hiperalgnesia). La intensidad del dolor así como la extensión de las zonas de hiperalgnesia fueron evaluadas antes, durante y 150 min después de 15 minutos que dura la infusión intravenosa de paracetamol (650 mg), tramadol (75 mg), un combinación de ambos (325 mg de paracetamol y 37,5 mg de tramadol), o solución salina al 0,9%. Tramadol condujo a una reducción del dolor máxima de  $11,7 \pm 4,2\%$  con propiedades antihiperalgésicas~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~insignificantes. Por el contrario, el paracetamol llevó a una reducción del dolor similares ( $0,8 \pm 4,4\%$ ), pero sufrió una efecto antihiperalgésico ( $34,5 \pm 14,0\%$  de reducción del área de hiperalgosia). La combinación de ambos analgésicos a dosis media condujo a una reducción del dolor supra-aditivo de  $15,2 \pm 5,7\%$  y un mayor efecto antihiperalgésico ( $41,1 \pm 14,3\%$  de reducción de las áreas hiperalgésicas) en comparación con la administración de paracetamol solo. Los resultados obtenidos en este modelo de dolor farmacodinámico experimental bien podrían haber proporcionado una base para la combinación de ambos analgésicos (0808).~~

***Terapia de combinación múltiple***

~~Se realizó un estudio controlado aleatorizado, doble ciego, para evaluar el efecto de la ketamina iv en el dolor post operatorio durante 48 horas después de cirugías mayores de oídos, nariz y garganta (0502). Se encontró que dosis bajas de ketamina añadidas a una anestesia de propofol, base remifentanilo no redujo el consumo de morfina después de las cirugías. Fue de interés que todos los pacientes en este hospital en Francia rutinariamente recibieron un régimen de analgesia multimodal durante 48 h, este compuesto de 1 g paracetamol iv cada 6 h, metilprednisolona iv 2 mg / kg / día y PCA morfina. Se pensaba que como estos agentes han contribuido a una disminución en la nocicepción postoperatoria, la puntuación de dolor se redujo además de ocultar cualquier efecto moderado de la ketamina (0502).~~

~~La calidad de la analgesia postoperatoria con 1 g de paracetamol iv solo o en combinación con otros analgésicos se evaluó para diferentes operaciones en obstetricia y ginecología, realizadas en Plevon, Bulgaria (0508). En total, 60 mujeres, divididas en cuatro grupos (n = 15) de acuerdo con el tipo de intervención quirúrgica: cesárea, laparoscopia, histerectomía laparoscópica o cistectomía. Los resultados indican firmemente que la analgesia postoperatoria con paracetamol 1 g iv fue adecuada para la cesárea y la laparoscopia y como un componente de la combinación analgésica multimodal proporcionó una buena calidad de alivio del dolor postoperatorio en la histerectomía laparoscópica o cistectomía (0508).~~

***Estudios Comparativos******Paracetamol vs. AINEs***

~~Por lo general el paracetamol iv se utiliza con AINEs y/o morfina (0716). El AINE metamizol, un agente analgésico antipirético derivado de pirazolona, ha demostrado tener potencia analgésica similar en comparación con 1 g de paracetamol iv después de la cirugía de retina, pero en un estudio más reciente, el metamizol fue significativamente más efectivo que 1 g de paracetamol iv listo para usar después de la microdisectomía lumbar (0716).~~

~~Landwehr (0503) evaluó la eficacia clínica de 1 g de paracetamol iv y metamizol iv en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 38 pacientes de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), estado físico I-III, sometidos a cirugía de la retina~~

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

~~(0503). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos, que recibieron infusiones de paracetamol 1 g/100 ml (PA), de metamizol 1 g/100 ml (MZ), o de 100 ml de solución salina como placebo de control (PL) 30 minutos antes de la llegada al área de recuperación y cada 6 h hasta 24 h después de la operación. Todos los pacientes tenían libre acceso a la medicación de rescate de opiáceos por vía intravenosa (PCA). Se encontró que no hubo diferencia en la sedación entre los grupos de MZ y PA ( $p = 0,84$ ) y se concluyó que 1 g de paracetamol iv tiene una potencia analgésica similar a la de 1 g de metamizol en la analgesia postoperatoria después de cirugía de retina (0503).~~

~~La eficacia clínica de 1 g de paracetamol iv y dipirone iv 1 g/100 ml (también conocido como metamizol) en un esquema horario de 24 h se comparó en un estudio aleatorio, doble ciego en 40 pacientes ASA I-III sometidos a cirugía por cáncer de mama. La anestesia general se realizó con remifentanilo y propofol. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos y recibieron infusiones 30 minutos antes de la llegada al área de recuperación y cada 6 h hasta 24 h después de la operación. Todos los pacientes tenían libre acceso a la medicación de rescate de opiáceos a través de un dispositivo de analgesia intravenosa controlada por el paciente (PCA). Los dos tratamientos fueron equivalentes en términos de las puntuaciones de dolor en reposo y al toser, también, los dos grupos no diferían en consumo acumulado de opiáceos de rescate. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos para puntuaciones de satisfacción del paciente o las puntuaciones de calidad de recuperación (0604).~~

~~Después del parto por cesárea, el diclofenaco (100 mg por vía rectal), fue un analgésico más potente ( $p < 0,05$ ) que propacetamol (2 g). En la amigdalectomía hubo sólo una pequeña ventaja para el diclofenaco en comparación con paracetamol. En muchos otros estudios en el reemplazo total de cadera y lesiones periféricas simples, no hubo diferencias entre paracetamol iv y diclofenaco. Ketorolaco fue generalmente similar al paracetamol i.v. en el tratamiento del dolor post operatorio para el reemplazo total de cadera o de rodilla como fue tenoxicam en cirugía de rodilla (0716). En un estudio de corto plazo el paracetamol i.v. produce un mayor efecto analgésico que paracetamol i.v. en la reparación de hernia inguinal, aunque no hubo diferencias en el consumo total de morfina.~~

***Paracetamol i.v. vs. Analgésicos morfínicos***

~~Varios estudios concluyeron que el tratamiento con tramadol i.v. proveyó una mejor analgesia y requirió menos medicación de rescate que el paracetamol i.v. en tireoidectomía y amigdalectomía, aunque estas diferencias no fueron evidentes en la cirugía cardíaca, comparando 200 mg de tramadol i.v. con 2 g de propacetamol i.v. Había sin embargo, un mayor número de pacientes con dolor severo en el grupo de propacetamol ( $p < 0,05$ ). En términos de analgesia paracetamol i.v. (1 g) fue equivalente a piritramida (im) y tramadol en lesiones periféricas simples, pero se destacaron más efectos adversos con piritramida (0716).~~

~~El paracetamol intravenoso (1 g) administrado en dosis repetidas tiene el mismo efecto analgésico de morfina i.m. para la remoción del tercer molar (0716).~~

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL***Otras comparaciones que incluyen propacetamol*

~~En un estudio de grupos paralelos aleatorizado, controlado, de doble ciego, en pacientes con dolor moderado a severo después de la cirugía del tercer molar, 1 g de paracetamol i.v. (n = 51), se comparó con 2 g de propacetamol (n = 51) y placebo (n = 50) (0505). La eficacia del tratamiento se evaluó internamente durante 6 horas después de comenzar la infusión de 15 minutos. Ambos tratamientos activos fueron significativamente mejor que el placebo ( $p < 0,01$ ) para el alivio del dolor, la diferencia de intensidad del dolor en una escala analógica visual de 100 mm, y en una escala categórica (a excepción de propacetamol a las 6 h). No se observaron diferencias significativas entre los grupos activos, excepto en 1 h. El tiempo medio cronometrado de aparición de alivio del dolor para el tratamiento activo fue de 6,8 minutos después de iniciar la infusión. Los tratamientos activos mostraron eficacia comparable con una duración de analgesia significativamente mayor y mejor evaluación global de los pacientes en comparación con el placebo. Es de interés que la incidencia de pacientes que informaron dolor local en el sitio de inyección fue significativamente más frecuente después de propacetamol (49%) en comparación con 1 g de paracetamol i.v. y placebo (0505).~~

~~Un estudio de tres grupos paralelos de dosis repetidas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se realizó para evaluar la eficacia analgésica y seguridad de 1 g paracetamol i.v., propacetamol y placebo (0507). Un total de 151 pacientes post-cirugía ortopédica informando dolor de moderado a grave recibieron al menos una dosis de los tratamientos (n = 49, 50 y 52, respectivamente) a intervalos de 6 h durante 24 h. A los pacientes se les permitió el uso de morfina como "rescate" con analgesia intravenosa controlada por el paciente. Los grupos de paracetamol 1 g por vía intravenosa y propacetamol difirieron significativamente del grupo placebo con respecto al alivio del dolor de 15 minutos a 6 h ( $p < 0,05$ ) y la mediana de tiempo para el rescate de morfina (3 h y 2,6 h, respectivamente, frente a placebo: 0,8 h). Ambos grupos de tratamiento con paracetamol reducen significativamente el consumo de morfina en el periodo de 24 h: La dosis total de morfina recibida durante 24 h fueron  $38,3 \pm 35,1$  mg,  $40,8 \pm 30,2$  mg y  $57,4 \pm 52,3$  mg, respectivamente, y estos valores corresponden a una disminución de 33% (19 mg) y 20% (17 mg) para 1 g de paracetamol i.v. y propacetamol, respectivamente. Así, en general, ambas preparaciones de paracetamol administradas durante un periodo de 24 h en pacientes con dolor moderado a grave después de la cirugía ortopédica proporcionó una analgesia rápida y eficaz (0507).~~

***Uso específico en recién nacidos, lactantes y niños***

~~Parfalgan® está disponible en Europa desde el 2002 y está disponible para ser utilizado en niños  $\geq 10$  kg (0706). Hay sólo unos pocos informes clínicos sobre el uso de paracetamol por vía intravenosa en recién nacidos de término y aunque el paracetamol i.v. no está autorizado en los recién nacidos, ha demostrado ser muy útil como se indica en el informe del caso de un recién nacido a término de 4 días de edad, con acceso enteral limitado (0704). Diversas herramientas de evaluación del dolor en recién nacido (PAT) se han~~

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

~~desarrollado, pero el número de analgésicos disponibles para su uso es pequeño para esta población de pacientes.~~

~~El recién nacido fue admitido en la UCI después de la cirugía para el onfalocele y exotrofia cloacales con atresia anal asociada. El bebé fue ventilado y se le administraron 2 dosis orales de morfina, seguida de una infusión i.v. de 40 mg / kg / h. A las 24 h después de la cirugía la dosis de morfina se redujo, sin embargo, de acuerdo con el método PAT utilizado no toleran esta reducción. A fin de evitar un mayor uso de la morfina y una posible depresión de la respiración, se administró paracetamol i.v. 15 mg / kg durante 15 min, seguido de una infusión de 10 mg / kg cada 4 h. La puntuación de dolor disminuyó de tal manera que la infusión de morfina pudo ser detenida. De particular interés fue que el nivel en plasma en el valle fue bajo  $\leq 0,07$  mmol / l, lo que indica un rápido aclaramiento. El paracetamol se continuó durante 38 horas post-extubación para facilitar el control del dolor (0704).~~

~~La experiencia de Bartocci et al. (0707), hizo suyo el mencionado informe de Agrawal (0704) y declaró que durante los años 2003-2006 en su unidad de cuidados intensivos neonatales en Suecia, habían utilizado iv paracetamol i.v. en más de 100 recién nacidos con una edad post-concepcional de 25 a 42 semanas. El protocolo estándar que utilizan para recién nacidos a término comprende la infusión de morfina a partir de 10 mg / kg / h asociadas a paracetamol i.v. a dosis de carga de 20 mg / kg seguido de una dosis de mantenimiento de 10-15 mg/kg/6 h. Esta dosis se reduce en recién nacidos prematuros a 7.5 mg/kg/8 o 6 h. La dosis de carga se da al final de la cirugía. Han sido capaces de reducir la infusión de morfina durante las primeras 24-48 horas y para la mayoría de los pacientes la infusión de morfina se da por sobre 4 días, el paracetamol i.v. se mantiene durante 2 días después que se detiene la morfina y el paracetamol no se prolonga por más de 6 días. Estos estudios por consiguiente, apoyan el uso de paracetamol i.v. en recién nacidos a término y prematuros (0707).~~

~~La seguridad y eficacia de paracetamol i.v. se estudió en 339 niños después de cirugía ortopédica. Fue efectivo como agente único en el dolor moderado o como complemento a la morfina logrando una reducción de la dosis de morfina (0704).~~

~~La eficacia de paracetamol i.v. y propacetamol se compararon en 183 niños post-operados de 1-12 años. La eficacia fue similar, pero hubo menos efectos secundarios para el paracetamol intravenoso (0704).~~

~~En los niños la morfina (50 mg / kg) ha demostrado ser más eficaz que el propacetamol i.v. (15 mg / kg), administrada durante 15 minutos después de la cirugía ortopédica o visceral. Se sugirió que tal vez se debe administrar primero el paracetamol i.v. y en seguida una dosis única de morfina, si es necesario (0716).~~

~~La amigdalectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes en los niños y hay una tasa anual estimada en el Reino Unido de 2.3/1000 niños menores de 12 años (0201). Los opioides son utilizados con frecuencia, pero hay una alta incidencia de intolerancia gastrointestinal. Además, existe preocupación acerca de la depresión respiratoria inducida por opioides y sedación, lo que puede hacer que la recuperación sea peligrosa después de la cirugía faríngea, particularmente en niños con antecedentes de~~

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

~~apnea obstructiva del sueño. Los AINES postoperatorios también son útiles en la amigdalectomía y evitan los efectos de los opiáceos, pero uso ha sido limitado debido al riesgo de posible aumento en el sangrado post operatorio (observado con ketorolaco). El paracetamol es considerado más seguro (0201). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego para comparar la eficacia de la adición al paracetamol de rofecoxib (0.625 mg / kg), ibuprofeno (5 mg / kg) o placebo (20 mg / kg) se encontró que la adición de rofecoxib no alteró significativamente la necesidad de analgesia temprana (68 vs 72%), mientras que ibuprofeno sí lo hizo, un resultado que apoya la combinación de ibuprofeno con paracetamol para analgesia perioperatoria en los niños (0201).~~

~~La formulación de 1 g de paracetamol i.v. se comparó con propacetamol respecto a la tolerancia y la eficacia analgésica en los niños durante las primeras 6 horas después de la operación de hernia inguinal llevada a cabo bajo anestesia general combinada con bloqueos ilioinguinal (0506). Un total de 183 pacientes ASA I o II, con edades entre 1-12 años fueron ingresados y asignados aleatoriamente a recibir en un diseño doble ciego paracetamol i.v. 15 mg / kg en infusión de 15 min (n = 95) o propacetamol 30 mg / kg (n = 88) para el alivio del dolor post operatorio, en cuanto la intensidad del dolor fuera mayor de 30 en una escala analógica visual de 100 mm. El efecto secundario más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección, que se redujo significativamente en el grupo de formulación más nueva (paracetamol i.v. 14,7% vs propacetamol 33,0% de los niños, p = 0,005; para obtener más información por favor consulte la sección 2.5.5). No hubo diferencia significativa entre los tratamientos en el alivio del dolor, diferencia de la intensidad del dolor de la línea base, y la diferencia de escala de intensidad del dolor objetiva. Además no hubo diferencias en los tiempos de la primera solicitud de medicación de rescate, la proporción de niños solicitantes de medicación de rescate, y la satisfacción del tratamiento global de los investigadores. Por lo tanto, no hubo una diferencia global entre las dos formulaciones en términos de la medida de la analgesia (0506).~~

~~Se comparó 1 g de paracetamol i.v. intraoperatorio con el opiáceo moperidina i.m. 1 mg / kg en respecto a la analgesia postoperatoria y la prontitud en el alta en pacientes pediátricas sometidos a restauración dental (0705). En total, 40 niños fueron asignados al azar, en este estudio doble ciego, para recibir paracetamol o moperidina después de la inducción de anestesia y antes de la cirugía. Todos los pacientes recibieron midazolam 0,5 mg / kg p.o. 30 minutos antes de la operación y fentanilo 1 mg / kg i.v. inmediatamente después de la inducción. La anestesia fue inducida ya sea con inhalación de sevoflurano o propofol 3 mg / kg i.v. y se mantuvo con sevoflurano. En el grupo de paracetamol, un poco más de puntuaciones de dolor se observaron durante la recuperación temprana en comparación con el grupo moperidina (medias marginales estimadas:  $3 \pm \text{SEM } 0,4$  frente a  $2 \pm \text{SEM } 0,4$ , respectivamente (IC del 95% para la diferencia: 0,4, 2,6), p = 0,012 para el F test). Por el contrario, las puntuaciones Ramsay fueron superiores en el grupo de moperidina durante el período de evaluación (medias marginales estimadas:  $4 \pm \text{SEM } 0,3$  frente a  $2 \pm \text{SEM } 0,4$ , respectivamente (IC del 95% para la diferencia: 2,3, 0,3), p = 0,013 para el F test). El grupo de paracetamol logró una puntuación de Aldrete, de 10 antes que los del grupo de moperidina ( $5 \pm \text{SEM } 2$  vs  $16 \pm \text{SEM } 4$  min, respectivamente (IC del 95% para la diferencia:~~

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

~~9, -14), p = 0,000). Así, en comparación con los opioides, el paracetamol i.v. tiene un resultado ligeramente superior en las puntuaciones de dolor, pero una mayor prontitud en el alta (0705).~~

~~La ficha técnica del medicamento en discusión establece que es para tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía. Aunque no es pedido por el solicitante, a continuación se presentan algunos datos para el tratamiento de otros tipos de dolor que pueden también ser tratados con paracetamol intravenoso a corto plazo.~~

*Tratamiento de Migraña*

~~La eficacia de 1 g de paracetamol i.v. en el tratamiento de ataques agudos de migraña como una alternativa a la aplicación parenteral de acetilsalicilato de lisina o triptanos se investigó en Alemania, mediante un diseño de estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (0504). El diagnóstico de migraña se hizo de acuerdo a la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefalea. Sesenta pacientes fueron incluidos en tres centros ambulatorios de dolor de cabeza. El criterio principal de valoración fue sin dolor después de 2 h. El criterio secundario de eficacia fue sin dolor después de 24 horas o alivio del dolor después de 2 horas y después de 24 h. Hay muy poca diferencia entre el grupo placebo y el grupo tratado y se concluyó que el paracetamol i.v. no fue superior al placebo en el tratamiento de graves ataques de migraña aguda (0504).~~

*Tratamiento para el dolor neuropático*

~~Los opioides pueden aliviar el dolor en el 20-30% de los pacientes con dolor neuropático, pero se produce tolerancia y hay efectos secundarios típicos (0712). Un caso fue reportado sin embargo, con el uso de paracetamol i.v. (4 g / día) para el tratamiento del dolor como resultado de tromboangitis obliterante (síndrome de Buerger) en un hombre de 52 años. Este síndrome se ha diagnosticado hace más de 10 años y se han hecho varias amputaciones. Antes de la amputación mayor, la morfina por vía subcutánea se empezaba con una dosis inicial de 10 mg / día. La cirugía era sin incidentes, la morfina y la ketamina i.v. no fueron efectivos como analgésicos a pesar del aumento de dosis, sin embargo el paracetamol proporciona alivio del dolor intenso con una reducción concomitante en el uso de la morfina. Una revisión de una amputación se llevó a cabo y otra vez el paracetamol fue muy eficaz y, finalmente, el paciente fue dado de alta con analgésicos orales (0712).~~

~~La toracotomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más dolorosos y ha sido demostrado que el 50-80% de los pacientes siguen sufriendo de dolor torácico 2-3 meses después de la cirugía, casos de hasta 7 años después de la cirugía también se han reportado (0807). Este dolor crónico es posiblemente de origen neuropático. La intervención con ketamina ha demostrado ser prometedora. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo sobre el dolor neuropático persistente después de la toracotomía, 86 pacientes previstos para toracotomía bajo anestesia general estándar fueron asignados al azar para recibir ya sea ketamina (1 mg / kg en la inducción, 1 mg / kg / h durante la cirugía, luego 1 mg / kg durante 24 h, n = 42) o solución salina normal (n = 44). La analgesia postoperatoria incluyó una dosis única de ropivacaína 0,2% intrapleural (40~~



## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~ml), el paracetamol intravenoso (1 g cada 6 h) y nefopam (80 mg/24 h), y la morfina por vía intravenosa controlada por el paciente (dosis máx 12 mg / 4 h). En el caso de dolor continuo en el día 14 posterior a la cirugía se permitió con paracetamol y opiáceos. La ketamina mejora el dolor postoperatorio de inmediato, pero los grupos fueron similares en términos de dolor neuropático y la ingesta de analgésicos, 6 semanas y 4 meses después de la cirugía (0807).~~

#### ~~7.4.2 Uso como tratamiento antipirético~~

~~El paracetamol tiene propiedades analgésicas y antipiréticas y una débil actividad anti-inflamatoria. El paracetamol se administra por vía oral o como supositorio rectal para el dolor leve a moderado y para la fiebre, pero también se puede administrar por infusión intravenosa para el tratamiento a corto plazo de un dolor moderado, especialmente después de la cirugía y la fiebre. El paracetamol es a menudo el analgésico o antipirético de elección, especialmente en los pacientes ancianos y en los que los salicilatos u otros AINEs están contraindicados. Estos pacientes son los asmáticos, los que tienen una historia de úlcera péptica, y los niños (0802).~~

~~Sin lugar a dudas la eficacia antipirética del paracetamol (acetaminofeno) se ha demostrado para las formulaciones orales o rectales. Ninguna diferencia esencial en términos de eficacia tiene que ser prevista para el tratamiento a corto plazo de la fiebre con la vía intravenosa.~~

~~A continuación se presentan los datos adicionales de apoyo, especialmente para las preparaciones de paracetamol por vía intravenosa (propacetamol).~~

~~Propacetamol es un profármaco del acetaminofeno que estuvo disponible por algún tiempo en Europa como una formulación iv para el tratamiento del dolor y la fiebre. Un gramo de propacetamol se hidroliza en la sangre para liberar 0,5 g de paracetamol y N,N-dietilglicina farmacológicamente inactiva. En un estudio doble ciego, controlado con placebo de pacientes con una temperatura corporal (sonda timpánica) de 38,5° C a 41° C fueron aleatorizados para recibir propacetamol 30 mg / kg IV o un placebo de apariencia idéntica, ambas administradas como infusiones de 15 minutos. La temperatura se midió en línea de base, 0,5 horas tras la administración de la droga, y cada hora a partir de entonces durante 6 horas o hasta que el uso de medicación de rescate. La variable principal de eficacia fue el cambio de la temperatura corporal en cada tiempo de evaluación en comparación con la línea base. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el número de los niños que necesitan medicación de rescate y el tiempo para remedicación, el número de niños con una temperatura corporal <38° C durante el período de evaluación y el tiempo para llegar a esta temperatura, la reducción de temperatura corporal máxima, y la suma ponderada de los cambios en la temperatura durante el período de evaluación. Veinte niños (edad varió de 3 a 12 años) recibieron propacetamol y 21 recibieron placebo. La dosis media actual (SD) de propacetamol recibida fue de 25,5 (0,6) mg / kg (equivalente a 12,8 de paracetamol [0,3] mg / kg). La reducción de la temperatura corporal fue significativamente mayor en el grupo propacetamol en comparación con el grupo placebo en cada momento sobre las 6 horas del~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

~~período de seguimiento ( $p < 0,001$ ). La medicación de rescate se administró al 10,0% de los pacientes en el grupo propacetamol, en comparación con 52,4% de los del grupo placebo ( $p = 0,004$ ). La suma media ponderada (SD) del cambio de la temperatura corporal indica una mayor eficacia antipirética de propacetamol en comparación con el placebo ( $-7,9 [3,8] ^\circ\text{C} \times \text{h}$  vs  $0,1 [3,6] ^\circ\text{C} \times \text{h}$ , respectivamente,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en el número de pacientes con eventos adversos debidos al tratamiento en los grupos de propacetamol y placebo (8 [40,0%] y 8 [38,1%]). La incidencia de reacciones en el sitio de inyección i.v fue de 10,0% en el grupo propacetamol y el 0,5% en el grupo placebo (0608).~~

~~El paracetamol por vía intravenosa es un agente analgésico y antipirético, recomendado por todo el mundo como un agente de primera línea para el tratamiento del dolor y la fiebre en adultos y niños. El estudio de no inferioridad de Duhamel et al. (0709) comparó el paracetamol i.v. (1 g) con propacetamol en niños con fiebre aguda debido a infección, con el fin de determinar la eficacia antipirética y seguridad durante el período de 6 horas después de la administración. Un total de 67 pacientes con edades entre 1 mes a 12 años y con una temperatura rectal entre  $38,5^\circ\text{C}$  y  $41^\circ\text{C}$ , fueron aleatorizados para recibir paracetamol i.v.  $15 \text{ mg/kg}$  ( $n = 35$ ) o propacetamol  $30 \text{ mg/kg}$  ( $n = 32$ ) en condiciones de doble ciego. La no inferioridad de paracetamol por vía intravenosa en comparación con propacetamol se demostró (margen de no inferioridad  $-0,5^\circ\text{C}$ ) por la media de reducción de la temperatura corporal de  $1,0^\circ\text{C}$  en el grupo de paracetamol por vía intravenosa y la reducción de  $2,05^\circ\text{C}$  en el grupo propacetamol. En consonancia con otros estudios, la diferencia en la incidencia de efectos adversos locales fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0134$ ), con más eventos adversos locales en el grupo propacetamol (9, 28,1%) que en el grupo paracetamol intravenoso (2, 5,7%). Por lo tanto, las formulaciones fueron similares en términos de reducción de la temperatura corporal en niños de 1 mes a 12 años con fiebre aguda debido a la infección, pero hubo significativamente menos efectos secundarios en el grupo de paracetamol i.v. (0709).~~

~~Un meta-análisis resumió los estudios probando la eficacia y seguridad de una dosis única de acetaminofeno e ibuprofeno para tratar el dolor o la fiebre de los niños. Los informes fueron recogidos buscando en bases de datos electrónicas (desde su inicio hasta mayo de 2002) y registros, revistas pertinentes y bibliografías de artículos clave. Diecisiete ensayos controlados, ciego, aleatorizados con niños ( $< 18$  años) que recibieron cualquiera de los fármacos para tratar la fiebre o el dolor de moderado a intenso. La medida de los resultados de una dosis inicial única de ibuprofeno vs paracetamol fue la razón de riesgo para la consecución de más del 50% de alivio del dolor máximo, grado del efecto de reducción de la temperatura, y la relación de riesgos de sufrir daños menores y mayores. El ibuprofeno ( $4-10 \text{ mg/kg}$ ) y acetaminofeno ( $7-15 \text{ mg/kg}$ ) mostraron una eficacia comparable (3 ensayos de alivio del dolor; 186 niños). Las estimaciones de riesgo relativo fue de 1.14 puntos (95% intervalo de confianza [IC], 0,82-1,58) a las 2 horas después de recibir la dosis, y 1.11 (IC del 95%, desde 0,89 hasta 1,38) a las 4 horas. El ibuprofeno ( $5-10 \text{ mg/kg}$ ) redujo la temperatura más que el paracetamol ( $10-15 \text{ mg/kg}$ ) a las 2, 4 y 6 horas después del tratamiento (respectivos medida efecto ponderado: 0,19 [IC del 95%, 0,05-0,33], 0,31 [95% CI, 0,19-0,44], y 0,33 [95% IC, 0,19-0,47]) (0 ensayos fiebre, 1.078 niños). Para el ibuprofeno  $10 \text{ mg/kg}$  (Acetaminofeno,  $10-15 \text{ mg/kg}$ ), las correspondientes medidas de~~

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

~~efectos fueron 0,34 (IC del 95%, 0,12-0,56), 0,81 (IC del 95%, 0,56-1,03) y 0,66 (IC del 95%, 0,44 a 0,87). No hubo evidencia que los medicamentos difieran entre sí (o placebo) en la incidencia de los daños menores o mayores (17 ensayos de seguridad; 1.820 niños). En general, fue evidente que en los niños, las dosis únicas de ibuprofeno (4-10 mg / kg) y el paracetamol (7-15 mg / kg) tienen una eficacia similar para el alivio de dolor de moderado a intenso y seguridad similar como analgésicos o antipiréticos. El ibuprofeno (5-10 mg / kg) fue un antipirético algo más eficaz que el paracetamol (10-15 mg / kg) a los 2, 4, y 6 horas después del tratamiento, al menos en dosis única (0405). Sin embargo, la alternancia de los dos puede ser mejor que por sí solos (régimen de tratamiento alternativo de paracetamol (12,5 mg / kg por dosis) y ibuprofeno (5 mg / kg por dosis) cada 4 horas durante 3 días) (0600).~~

**7.4.3 Dosis**

~~Las dosis empleadas en los estudios revisados en la sección de eficacia están en general de acuerdo con los descritos en la ficha técnica de Parafalgan ®, (Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.) y se enumeran a continuación (0717).~~

~~El vial de 100 ml está restringido a los adultos, adolescentes y niños que pesen más de 33 kg (aproximadamente 11 años de edad).~~

~~El vial de 50 ml se limita a recién nacidos a término, lactantes, niños pequeños y niños con un peso menor de 33 kg.~~

Posología:~~Adolescentes y adultos que pesen más de 50 Kg:~~

~~1 g de Paracetamol por administración, es decir, un vial 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 pesen más de 33 kg (aproximadamente 11 años de edad), adolescentes y adultos que pesen menos de 50 kg:~~

~~15 mg / kg de Paracetamol por administración, es decir, 1,5 ml de solución por kg hasta cuatro veces al día.~~

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

~~La dosis máxima diaria no debe superar los 60 mg / kg (sin exceder de 3 g).~~

~~Niños que pesen más de 10 kg (aproximadamente 1 año de edad) y menos de 33 kg:~~

~~15 mg / kg de Paracetamol por administración, es decir, 1,5 ml de solución por kg hasta cuatro veces al día.~~

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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~La dosis máxima diaria no debe superar los 60 mg / kg (sin exceder 2 g).~~

~~Recién nacidos a término, lactantes, niños pequeños y niños que pesan menos de 10 kg (hasta aproximadamente 1 año de edad):~~

~~El paracetamol 7,5 mg / kg por administración, es decir, 0,75 ml de solución por kg hasta cuatro veces al día.~~

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

~~La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg / kg.~~

~~Recién nacidos prematuros:~~

~~No hay datos disponibles de seguridad y eficacia para los recién nacidos prematuros.~~

~~Se sugirió que el paracetamol i.v. podría ser utilizado con seguridad en bebés recién nacidos en regímenes de dosis que varían con la edad, tales que las dosis fueran de 10, 12,5 y 15 mg / kg para 28, 32 y 36 semanas de edad post-conceptuales, respectivamente, a intervalos de 6 horas. La dosis utilizada para neonatos a término fue de 10 mg / kg durante 4 horas (0704). Las dosis utilizadas actualmente en Bélgica para los recién nacidos fueron basadas en estudios farmacocinéticos y fueron de 2 x 10, 3 x 10 y 4 x 10 mg / kg / día para <31, 31-36 y > 36 semanas, respectivamente, pero se señaló que aún no se había estudiado la farmacodinamia (0706).~~

~~Los estudios preliminares sugieron que una dosis de carga de 2 g en adultos puede ser adecuada y permitir más analgesia efectiva (0603, 0711).~~

~~Insuficiencia renal grave:~~

~~Se recomienda, al dar paracetamol a los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $\leq$  30 ml / min), aumentar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas.~~

~~Método de administración~~

~~La solución de paracetamol se administra en perfusión intravenosa durante 15 minutos. En los niños el volumen de la solución a infundir es de 1,5 ml per kg por administración. Puede ser diluido con soluciones adecuadas de dilución hasta una décima parte. La solución diluida debe ser visualmente inspeccionada y no debe utilizarse si presenta opalescencia o material particulado visible o precipitados (0717).~~

~~Como se indica en la ficha técnica actual, el uso de paracetamol intravenoso se ha limitado a el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando hay una necesidad urgente para tratar el dolor o la hipotermia y / o cuando otras vías de administración tales como la oral no con~~

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

~~posibles. El paracetamol i.v. es una útil opción analgésica adicional para pacientes que tienen una situación prolongada de no poder ingerir nada por la boca, los que no pueden recibir AINEs o aquellos en los que las dosis de opiáceos se deben mantener al mínimo o evitar en el período peri operatorio. El paracetamol intravenoso es apropiado para aliviar el dolor postoperatorio ya sea solo o en combinación con otros analgésicos. Se considera que el paracetamol intravenoso ofrece una mayor precisión de la dosificación, evitando variabilidad en la absorción y biodisponibilidad particularmente en los niños. Propacetamol, el profármaco soluble en agua ha demostrado ser bioequivalente a paracetamol iv, pero puede ocasionar dolor en el sitio de inyección y han habido informes ocasionales de dermatitis de contacto en el personal de salud. La introducción de paracetamol i.v. evita estos problemas. Como resultado de la bioequivalencia, los datos de eficacia de propacetamol pueden ser aplicados al paracetamol iv listo para usar~~

~~Los datos publicados disponibles para paracetamol intravenoso cubren su uso solamente, en comparación con los AINEs y los opioides y su uso en combinación con una variedad de agentes analgésicos. Se ha utilizado en pacientes de todas las edades, desde recién nacidos prematuros a los ancianos, aunque no especifica si se han realizado estudios en estos últimos. En general, como un analgésico postoperatorio, paracetamol i.v. ha demostrado ser un analgésico efectivo y es superior al placebo con una menor necesidad de analgesia de rescate. Hay una indicación de que su uso lleva a un efecto ahorrador de la morfina, aunque esto no siempre se observa. La combinación con los AINEs en general, dio lugar a una efecto aditivo o sinérgico a este último, siendo observado con más frecuencia cuando se comparan la combinación con el paracetamol solo, significativamente no siempre fue observado al comparar con AINEs solos. La combinación de paracetamol con opioides como el tramadol fue visto como potencial.~~

~~Sin lugar a dudas la eficacia analgésica y antipirética de paracetamol (acetaminofeno) se ha demostrado para las formulaciones orales o rectales y, ninguna diferencia esencial en términos de eficacia tiene que ser prevista para el tratamiento a corto plazo del dolor y la fiebre con la vía intravenosa. Entretanto el paracetamol intravenoso se recomienda en todo el mundo como un agente de primera línea para el tratamiento del dolor y la fiebre en adultos y niños. En los niños con fiebre aguda se ha demostrado la no inferioridad de paracetamol i.v. respecto al propacetamol.~~

~~Un meta-análisis de los estudios de investigación sobre la eficacia y seguridad de una sola dosis de acetaminofeno e ibuprofeno para tratar el dolor o la fiebre de los niños, demuestra que el ibuprofeno es un poco más eficaz como antipirético que el paracetamol a las 2, 4 y 6 horas después del tratamiento por lo menos en dosis única. Sin embargo, la alternancia de los dos puede ser mejor que por sí solo.~~

~~En general, los resultados terapéuticos apoyan el uso del paracetamol i.v. según se indica en la ficha técnica, a saber, el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre. La estipulación de que el paracetamol sólo debe utilizarse cuando la administración por vía intravenosa es clínicamente justificada por una necesidad urgente para tratar el dolor o hipotermia y / o~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

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

~~cuando otras vías de administración no son posibles se han considerado en los datos publicados.~~

~~Las dosis utilizadas en la literatura están de acuerdo con las recomendadas en la ficha técnica vigente. Sin embargo, se ha observado que ha habido ciertas sugerencias de que la dosis inicial debe ser mayor que la recomendada de 1 g a 2 g, como mejoras en la analgesia.~~

**7.5 Revisión de la seguridad**

~~Con el fin de apoyar el uso de la preparación por vía intravenosa se ha considerado en esta revisión la gran base de datos sobre la seguridad de las preparaciones orales de paracetamol ya que se considera adecuado para las formulaciones intravenosas en particular desde el punto de vista de la hipersensibilidad y los riesgos de sobredosis. Teniendo en cuenta el uso, a menudo sin supervisión, la relación riesgo-beneficio ha sido extremadamente favorable. Retiros de los estudios relacionados con las drogas rara vez se han reportado, los efectos adversos son generalmente leves y transitorios y no hay diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de efectos adversos informados entre el paracetamol oral 975/1000 mg y el placebo (0401). Niños, adultos y ancianos pueden usar paracetamol en presencia de estados de enfermedad o en combinación con otros medicamentos sin ningún tipo de riesgo. Ningún riesgo para la madre o el feto se espera. Se ha observado que el paracetamol es seguro en pacientes con alergia a la aspirina, con trastornos homeostáticos, con enfermedad digestiva alta y enfermedad del hígado crónica estable (8.401). Cuando se utiliza inapropiadamente sin embargo, puede presentar riesgos significativos para ciertos grupos de pacientes.~~

~~1 g de paracetamol por vía intravenosa tiene un mejor perfil de tolerabilidad que el profármaco intravenoso propacetamol (0607). A pesar de una baja incidencia de efectos adversos, el paracetamol tiene un reconocido potencial de hepatotoxicidad y se cree que es responsable de al menos el 42% de las insuficiencias hepáticas aguda observadas en centros de atención terciaria en los EE.UU. y un tercio de las defunciones. Estos fueron, como se señaló anteriormente, debido al uso inadecuado que dio lugar a una sobredosis ya sea accidental o intencional. A dosis terapéuticas la hepatotoxicidad aguda sigue siendo muy poco probable, pero se ha propuesto que el uso constante de tan sólo 7,5 g / día puede ser peligroso. En presencia de abuso de alcohol y otros factores asociados con el deterioro de la función hepática no debe ser superada una dosis de 3 g / día (0607).~~

~~Cuando 1 g de paracetamol i.v. se colocó condicionalmente en el formulario de un hospital de enseñanza pediátrica de atención terciaria en Australia, se encontró que una revisión de su uso como parte de un enfoque multimodal con PCA con opioides i.v. (87%) e medicamentos epidurales (10%) y otros incluyendo infusión de ketamina a dosis bajas, intermitente tramadol iv o AINEs oral / rectal / i.v. en 121 niños y neonatos, reveló que sólo cinco pacientes recibieron dosis incorrectas y ninguna alteración de pruebas de función del hígado pueden ser atribuidas directamente al paracetamol. Estos datos facilitaron la solicitud~~

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

~~para ampliar los derechos de prescripción de paracetamol iv dentro de esta institución (0714).~~

~~Se ha considerado aumentar la dosis inicial de paracetamol iv. En un estudio de investigación sobre el posible uso de una dosis inicial de 2 g de paracetamol iv (0603), los eventos adversos ocurrieron con la misma frecuencia en los 3 grupos de tratamiento (1 g de paracetamol, 2 g de paracetamol y el placebo). En total 367 eventos adversos debidos al tratamiento fueron reportados por 173/297 pacientes (58,2%); 6 eventos adversos se consideraron relacionados con medicamento del estudio y fueron reportados por 1,7% de la población. El EA más frecuente fue asociado a la cirugía (reacción en herida quirúrgica, hemorragia post operatoria, inflamación en el lugar de operación). Había pocas quejas de dolor local en el sitio de inyección (1 / 132 pacientes en el grupo de 2 g y 2 / 132 en el grupo de 1 g). No hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales o pruebas de laboratorio. Estas observaciones fueron consideradas como de apoyo a la dosis inicial más alta (0603). Un estudio mayor se realizó para investigar el uso de dosis inicial mayor de 2 g en 26 voluntarios humanos sanos (0711). Después de una dosis inicial de 2 g seguida de 1 g cada 6 h, el valor de Cmax estuvo en el rango tóxico para cualquier sujeto. Después de las infusiones de 1 g repetidas (1 g cada 6 h haciendo un total de 5 g en 24 h), las concentraciones plasmáticas fueron aproximadamente 35% menores que las medidas después de los 2 g, mostrando la ausencia de acumulación. En cuanto a la hepatotoxicidad causada por paracetamol, un aumento de las aminotransferasas (ALAT y ASAT) se produce dentro de las 24 h alcanzando un máximo a las 72-96 horas después de una sobredosis. En el estudio respectivo sólo hubo un aumento de menor importancia de la línea de base y no fue clínicamente relevante. Ni tendencias ni cambios relevantes desde el inicio se observaron en los signos vitales, parámetros ECG o el examen físico (0711).~~

~~La eficacia analgésica y seguridad de una única dosis iv de 3 g de paracetamol también se evaluó en los adultos. Ciento siete pacientes sometidos a una amigdalectomía bajo anestesia local fueron asignados aleatoriamente para recibir 3 g de paracetamol i.v., 75 mg de diclofenaco o placebo antes de la cirugía. El paracetamol no tuvo ningún efecto sobre la agregación plaquetaria, la que se vio afectada sólo por el diclofenaco en respuesta al ácido araquidónico ( $p < 0,005$ ). Ambos, el paracetamol ( $p < 0,01$ ) y diclofenaco ( $p < 0,005$ ) inhiben la liberación de tromboxano B (2) a 1 h, pero no afectaron los niveles de la aminotransferasa sérica y de GSTA1-1. Un paciente apareció con un aumento transitorio de GSTA1-1 y aminotransferasas hepáticas. Para obtener más información sobre el resultado terapéutico véase la sección 2.5.4. En las personas sensibles, grandes dosis de paracetamol podrían dañar la integridad hepatocelular. Por lo tanto, el uso de dosis de paracetamol i.v. superior a 1 g no se recomienda (0715).~~

**7.5.1 Efectos adversos**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

Los efectos adversos más frecuentes (es decir > 5%) informados para el 1 g de paracetamol iv observados en 2 ensayos clínicos se detallan en la Tabla 2 y se comparan con la antigua formulación de profármaco propacetamol.

Tabla 2: Efectos adversos (EA) debidos al tratamiento (0506,0507)

Pacientes	1 g paracetamol i.v. n (%)	Propacetamol n (%)	Placebo n (%)	Importancia valor p
<b>Estudio 1 (0506)</b>	n=95	n=88	-	
≥ 1 EA †	20 (21%)	38 (43.2%)		0.002*
≥ 1 EA relacionado	10 (10.5%)	32 (36.4%)		<0.001
≥ 1 sitio inyección local ≥ 1 EA	14 (14.7%)	32 (36.4%)		0.001
Dolor en sitio de inyección	14 (14.7%)	29 (33%)		0.005
Reacción en sitio de inyección	-	3 (3.4%)		0.11
≥ 1 EAs no locales	7 (7.4%)	8 (9.1%)		0.79
Hipotonía	1 (1.1%)	0		1.0
Náuseas	1 (1.1%)	2 (2.3%)		0.61
Vómitos	5 (5.3%)	5 (5.7%)		1.0
Dolor abdominal	0	1 (1.1%)		0.5
Eructos	0	1 (1.1%)		0.5
Fiebre	1 (1.1%)	0		1.0
<b>Estudio 2 (0507)</b>	n=49	n=50	n=52	
≥ 1 EA	32 (65.3%)	33 (66%)	32 (61.5%)	
≥ 1 EA relacionado	4 (8.2%)	25 (50%)	9 (17.3%)	
Sitio inyección local ≥ 1 EA	1 (2%)	21 (42%)	1 (1.9%)	0.001**
Dolor en sitio de inyección	1 (2%)	19 (38%)	1 (1.9%)	
Reacción en sitio de inyección	0	3 (6.0%)	0	
EAs no locales				
Trastornos GI	21 (42.8%)	16 (32%)	16 (30.8%)	-
Constipación	10 (20.4%)	8 (16%)	12 (23.1%)	
Náuseas	13 (26.5%)	9 (18.0%)	7 (13.5%)	
Vómitos	6 (12.2%)	3 (6.0%)	3 (5.8%)	
Abdomen agrandado	3 (6.1%)	0	0	
Otros	3 (6.1%)	0	1 (1.9%)	
Sistema respiratorio	4 (8.2%)	0	3 (5.8%)	
Tos	3 (6.1%)	0	1 (1.9%)	
Fiebre	1 (2%)	1 (2%)	6 (11.5%)	
Anemia	4 (8.2%)	5 (10%)	7 (13.5%)	
Prurito	5 (10.2%)	4 (8%)	5 (9.6%)	

\*Toda prueba exacta de Fisher; \*\*comparaciones por pares, paracetamol i.v. vs. placebo p=0.610, vs propacetamol p=0.001 y propacetamol vs. placebo p=0.001; † ≥ n° de pacientes con al menos un EA por sistema cuerpo o término preferido.

Resultados similares a los reportados en la Tabla 2 se observaron para el estudio farmacocinético de Flouvat (0402) en voluntarios humanos sanos. No se observaron efectos secundarios graves, no hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales, exámenes físicos y de laboratorio. La incidencia de efectos adversos fue menor en los grupos de 0,5 g de paracetamol i.v. y 1 g respecto al grupo de propacetamol. En total, 23 EAs se informaron, 4 y 5 para 0,5 y 1 g de paracetamol, respectivamente, en comparación con 14 para el profármaco. Los efectos adversos más frecuentes fueron los trastornos de la



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

zona de aplicación, el 24% en el grupo de propacetamol y el 8% y 12% para el grupo de 0,5 y 1,0 g de paracetamol i.v., respectivamente (0402).

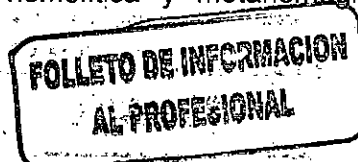
~~Un total de 67 pacientes pediátricos con edades entre 1 mes a 12 años y con una temperatura corporal rectal entre 38,5° C y 41° C, fueron aleatorizados para recibir paracetamol iv 15 mg / kg (n = 35) o propacetamol 30 mg / kg (n = 32) en condiciones de doble ciego. Las formulaciones fueron similares en términos de reducción de la temperatura corporal en niños de 1 mes a 12 años con fiebre aguda debido a la infección. En consonancia con otros estudios en adultos (véase más arriba), la diferencia en la incidencia de efectos adversos locales fue estadísticamente significativa (p = 0,0134), con más eventos adversos locales en el grupo de propacetamol (0, 28,1%) que en el grupo de paracetamol intravenoso (2, 5.7%) (0709).~~

~~Los informes sobre la tolerancia hepática de las nuevas formulaciones de 1 g de paracetamol iv en los recién nacidos son limitados (0803). En un estudio retrospectivo de un solo centro, los datos clínicos y perfiles de la enzima hepática (ALT, AST, GammaGT) se recogieron en los recién nacidos tratados con paracetamol iv entre el 01 de enero 2006 y 1 de octubre de 2007. Los perfiles de las enzimas hepáticas fueron recuperados de dos días antes hasta 2 días después de la administración de paracetamol i.v.. El test Mann-Whitney U se utiliza para comparar las enzimas hepáticas antes, durante y después del tratamiento iv. Las correlaciones (clasificación Spearman) de las enzimas hepáticas con la duración del tratamiento durante la administración i.v. fueron investigadas. En 180 casos, 2.360 administraciones [edad gestacional 38 semanas, rango 30-55 semanas, edad postnatal 5 días (rango 1-182 días)] se documentaron y 1132 observaciones de las enzimas hepáticas estaban disponibles en 149/189 casos. No hubo aumento significativo de la ALT, AST, o GammaGT cuando las observaciones pre-tratamiento (n = 310) fueron comparadas con las observaciones durante (n = 649) o después (n = 173) del tratamiento, no hubo un aumento significativo durante la administración. Estos datos son alentadores, con pruebas positivas para el uso de paracetamol i.v. en neonatos (0803).~~

~~*Caso clínico:* Un niño de 11 años de edad fue sometido a anestesia epidural lumbar bajo anestesia general para proporcionar analgesia intra y postoperatoria por una quemadura grave de su extremidad inferior (0501). Después de la operación, al niño se le dio tanto analgesia epidural continua como infusiones intravenosas (i.v.). En la 36ª hora después de la operación una enfermera inyectó paracetamol usando sin darse cuenta la vía epidural en lugar de la bomba i.v. El error se repitió seis horas más tarde. El niño tuvo tanto dolor de cabeza como vómitos. Sin embargo, los síntomas parecían ser una complicación mecánica en lugar de una complicación tóxica y desaparecieron durante 48 horas en tratamiento incluyendo solución salina y cafeína. Los exámenes neurológicos estuvieron normales y no se señalaron secuelas (0501).~~

~~*Efectos hematológicos (trastornos de la sangre y del sistema linfático)*~~

~~Los efectos adversos hematológicos incluyen trombocitopenia, agranulocitosis, neutroponia, pancitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y metahemoglobinemia, sin embargo, el~~



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

~~número de pacientes afectados es muy pequeño (9501, 0801). En los pacientes con una deficiencia de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, paracetamol en dosis terapéuticas no acorta la esperanza de vida de las células rojas de la sangre y no produce ninguna destrucción clínicamente perceptible de las células rojas sanguíneas circulantes (0801).~~

~~Un estudio multicéntrico caso-controlado, estableció que el paracetamol no se asocia con agranulocitosis o anemia aplásica. Aunque ha habido informes poco frecuentes, principalmente cartas al editor, en los que se observó trombocitopenia en pacientes tratados con paracetamol, ninguna causalidad se estableció (0801).~~

~~En diversas situaciones clínicas, el paracetamol puede ser preferible, ya que no tiene efectos inmediatos o retardados en la hemostasia de vasos pequeños, según lo medido por el tiempo de sangrado. En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de paracetamol (975 o 1950 mg) o dosis múltiples (1950 mg al día durante 6 semanas), ningún cambio se observó en el tiempo de sangría o agregación plaquetaria. En otro estudio, una dosis única de 1.000 mg de paracetamol se dio a voluntarios normales y no afectó el tiempo de sangrado o agregación plaquetaria. Los pacientes con hemofilia que recibieron dosis repetidas de paracetamol no mostraron cambios significativos en el tiempo de sangrado (0801).~~

~~El paracetamol es el fármaco de elección en los pacientes tratados con anticoagulantes, pero esta combinación no es tan segura como generalmente se cree, y podría inducir hipocoagulación profunda (0607). El paracetamol i.v. a 4 g / día durante 14 días indujo un aumento significativo del índice normalizado internacional (INR) en pacientes que reciben un tratamiento estable de warfarina. El paracetamol es un débil inhibidor de la COX-1 y puede tener una inhibición dosis dependiente de la función plaquetaria. En voluntarios sanos, se observó una inhibición significativa de la función plaquetaria después de una dosis total de 2 g (0607).~~

~~Reacciones de hipersensibilidad (trastorno del sistema inmunológico)~~

~~Una variedad de reacciones de tipo B está asociada con la ingesta de paracetamol, estas incluyen alergias, anafilaxia, reacciones de urticaria, asma y broncoespasmo, así como reacciones dermatológicas, por lo general rash y erupciones cutáneas (9701, 0801). Las reacciones cutáneas se encuentran entre las más frecuentes y podrían considerarse como reacciones de tipo A. Las muertes como consecuencia del síndrome de Steven Johnson y otras condiciones graves maculopapulares y eritematosas se han informado, pero en raras ocasiones, y a veces, cuando se combinan con otras drogas (9701). Otros reportan casos de reacciones de hipersensibilidad al paracetamol (edema laríngeo, angioedema y reacciones anafilácticas), pero señalan que son poco comunes (9901). La intolerancia al Paracetamol puede ocurrir en menos de 5% de los pacientes sensibles a la aspirina y esta es el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Se han informado muy raros casos de hipersensibilidad al paracetamol sin intolerancia a la aspirina.~~

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

~~La mayoría de los estudios no muestran ninguna reacción cruzada con el uso de paracetamol en pacientes sensibles a la aspirina. En un estudio, con pacientes asmáticos sensibles a dosis muy bajas de aspirina se les administró dosis de 1000 a 1500 mg de paracetamol, una proporción tuvo evidencia de disminución del volumen espiratorio forzado pulmonar en 1 segundo (VEF1), pero, a diferencia de las reacciones a la aspirina, las reacciones al acetaminofeno fueron generalmente leves y fácilmente reversibles. No se observaron reacciones con paracetamol a dosis de 650 mg o menos. El paracetamol es recomendado como el analgésico / antipirético de elección en pacientes sensibles a la aspirina / AINE (0801).~~

~~*Trastornos Cardiovasculares*~~

~~Se han reportado casos de hipotensión y taquicardia (0718).~~

~~*Tracto Respiratorio (Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos)*~~

~~Los resultados de un estudio caso-control han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de paracetamol puede estar asociado con el asma. Sin embargo, el CSM del Reino Unido ha comentado que el resultado de este estudio no alteran las advertencias sobre el uso de paracetamol y que sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes, incluidos los asmáticos (0802). Posteriormente, un nuevo estudio y revisión encontraron un aumento en la prevalencia de asma y EPOC con el uso frecuente (diario o semanal) de paracetamol. También se ha sugerido un vínculo entre el uso de paracetamol en el embarazo y el asma en los niños, sin embargo, otra revisión declaró que ha habido muy pocos informes reales de paracetamol causante de asma y, además, el broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de paracetamol. La revisión concluyó que un fuerte vínculo entre el uso de paracetamol y el asma era poco probable (0802).~~

~~*Efectos gastrointestinales (Trastornos gastrointestinales)*~~

~~A las dosis terapéuticas orales recomendadas, el paracetamol no causa irritación gástrica, erosiones gástricas, pérdida de sangre gastrointestinal oculta o manifiesta o úlceras. Un estudio caso-controlado evaluando pacientes con úlcera péptica por primera vez, no encontró un riesgo significativo asociado con el uso de paracetamol antes de la aparición de la úlcera gástrica, sin embargo, este no fue el caso de la aspirina (0701, 0801). Después de una administración intravenosa los efectos gastrointestinales fueron relativamente leves e incluyen estreñimiento, náuseas, vómitos y abdomen distendido, véase el cuadro 2.~~

~~*Efectos hepáticos (Trastornos hepato biliares)*~~

~~Los efectos adversos hepáticos, junto con los renales, son una de las principales preocupaciones con el paracetamol, pero son sólo de ocurrencia infrecuente y debido que sea a una sobredosis suicida o accidental, por lo general en los niños (9701). Las dosis terapéuticas de paracetamol en ocasiones han sido implicadas como causa de~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~hepatotoxicidad en pacientes que son particularmente susceptibles a daño hepático (por ejemplo, alcohólicos). Los pacientes con antecedentes de abuso crónico de alcohol son más susceptibles a graves daños hepáticos después de dosis moderadas de paracetamol (2.6-3.9 g / día) (9501). La dosis única umbral para adultos de paracetamol que conduce a un daño hepático grave es 150-250 mg / kg y esto corresponde a  $\geq 200 \mu\text{g} / \text{ml}$  de la droga a las 4 h después de la administración (9701). Los datos disponibles indican que el alcoholismo crónico aumenta la producción del metabolito activo del paracetamol y por tanto, aumenta la probabilidad de hepatotoxicidad (0001, 0801).~~

~~En los estudios clínicos en adultos, el paracetamol cuando se toma en dosis terapéuticas de hasta 4.000 mg / día no mostró efectos hepáticos adversos. Dos ensayos de doble ciego, aleatorizados, controlados han demostrado la seguridad del paracetamol por vía oral con el uso crónico (es decir, hasta 4.000 mg / día por 4 semanas y 2.600 mg / día durante dos años); ningún efectos hepático clínicamente importante se produjo en los pacientes tratados con paracetamol (0801).~~

~~El paracetamol en sobredosis masiva puede causar hepatotoxicidad en algunos pacientes. En los adultos y adolescentes, la hepatotoxicidad puede ocurrir después de la ingestión de más de 7,5 a 10 g en un período de 8 horas o menos. Las muertes son poco frecuentes (<3% a 4% de los casos no tratados) y rara vez han sido comunicadas con sobredosis de menos de 15 g. La hepatotoxicidad, que va desde la elevación aguda transitoria de las transaminasas hasta la insuficiencia hepática aguda fatal, es el resultado más común de una sobredosis clínicamente significativa (0801).~~

~~En un gran estudio clínico aleatorizado, de 28.130 niños con fiebre que recibieron paracetamol en niveles de dosis clínicamente recomendadas, no experimentaron efectos adversos hepáticos serios (0801). En los niños, las cantidades inferiores a 150 mg / kg de peso corporal es muy poco probable de producir hepatotoxicidad (0801). Se han producido toxicidad severa del hígado y la muerte en los niños que reciben dosis excesivas sucesivas de paracetamol como parte de un tratamiento y se debe tener cuidado para no sobrepasar las dosis diarias recomendadas (9901).~~

*Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*

~~Se han reportado reacciones dermatológicas como eritema, rubor y prurito tras el tratamiento de paracetamol (9901, 0718).~~

*Efectos renales (Trastornos renales y urinarios)*

~~No hay evidencia de que el uso a corto plazo de dosis terapéuticas de paracetamol cause algún daño renal (0802). Se debe tener cuidado cuando se administre altas dosis de paracetamol en forma prolongada, especialmente a los pacientes con insuficiencia renal preexistente, debido al riesgo de nefropatía analgésica (9501).~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~Un estudio simple ciego comparó el efecto del paracetamol (4000 mg / día) con indometacina (150 mg / día) y placebo en la función renal en voluntarios sanos. El paracetamol no mostró los efectos renales adversos generalmente asociados con los AINEs. Este fue apoyado por otro estudio que midió la función renal en pacientes que tomaban al menos 1000 mg de paracetamol al día durante al menos 1 año. No hubo evidencia clínicamente significativa de insuficiencia renal en 18 pacientes que consumió cada uno un total acumulado de 2 a 30 kg de paracetamol durante períodos prolongados (0801).~~

~~Se ha reportado nefrotoxicidad aguda después de una sobredosis masiva, ya sea como una secuela de insuficiencia hepática o, de vez en cuando, en ausencia de insuficiencia hepática. (0801). El toma de la carcinogenicidad ha sido revisado exhaustivamente y el riesgo intrínseco es considerado como muy bajo. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos sugieren que el paracetamol puede estar asociada con el carcinoma de células transicionales (0701).~~

***Trastornos generales y condiciones del lugar de administración***

~~El malestar general es uno de los efectos secundarios de los medicamentos que se comercializan actualmente que contienen paracetamol como principio activo (0718).~~

***Alteraciones de valor en el laboratorio (Investigaciones)***

~~El paracetamol puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario (0901). Determinaciones falsas pueden ser eliminadas evitando la ingestión de paracetamol varias horas antes y durante la recogida de la muestra de orina. El paracetamol en las dosis recomendadas no parece interferir con el análisis de la glucosa utilizando los aparatos de medición de glucosa en sangre en la actualidad comercializados. Para más detalles, puede ser aconsejable contactar al fabricante de instrumentos de laboratorio específico (0801).~~

***Varios efectos***

~~El potencial abuso en relación a la adicción no se espera. No hay ninguna indicación de reacciones adversas relacionadas con el SNC a dosis terapéuticas. En la intoxicación severa, insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. El consumo regular de altas dosis de la droga o retirada brusca de la droga después de la ingesta a largo plazo de altas dosis puede dar lugar a dolor de cabeza, cansancio, dolor muscular, nerviosismo y otros síntomas vegetativos (0601, 0801).~~

**7.5.2 Poblaciones especiales de pacientes*****Niños***

~~El paracetamol es el analgésico más comúnmente usado para el tratamiento del dolor leve a moderado en los niños. Al igual que con los adultos, la principal área de preocupación es la~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~de una sobredosis. En los niños incluso una sobredosis moderada puede tener secuelas graves o incluso mortales (9701).~~

*Ancianos*

~~Sobre la base de datos cinéticos, el ajuste de la dosis de paracetamol para las personas mayores por lo general no es necesario. Precauciones relativas a la insuficiencia renal e hepática pueden ser adecuadas en pacientes de edad avanzada. Problemas específicos geriátricos que puedan limitar la utilidad de paracetamol en los ancianos no han sido demostrados por los estudios realizados (9701).~~

*Insuficiencia renal*

~~Se debe tener cuidado cuando se administre en forma prolongada altas dosis de paracetamol a los pacientes, debido al riesgo de la nefropatía por analgésicos (9501). En pacientes con insuficiencia renal la dosis se debe reducir o bien, el intervalo de dosis debe ser aumentado. Los pacientes que reciben hemodiálisis requieren una dosis de mantenimiento adicional después del período de diálisis (0802).~~

**7.5.3 Sobredosis**

~~La sobredosis intencional o accidental de la droga representa el más importante de los efectos adversos potenciales del paracetamol. Después de la sobredosis aguda con paracetamol (por lo general dosis mayores de 150-250 mg / kg) hay un grave riesgo de hepatotoxicidad. La enfermedad mortal fulminante suele ser (aunque no siempre) asociada con la ingesta de 20-25 g o más (9401, 9601). Los niveles de paracetamol en sangre se correlacionan con la gravedad de la lesión hepática (300 µg / ml o más, 4 h después de la ingestión son predictivos del desarrollo de daño grave, mientras que los niveles por debajo de 150 µg / ml sugieren que el daño hepático es muy poco probable) (9401).~~

~~Las primeras manifestaciones de la intoxicación por paracetamol son náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, palidez, dolor abdominal y shock, que se producen 4 a 12 horas después de la ingestión. Esto es seguido por un período de recuperación aparente. Los signos de lesión hepática aparecen después de 24 a 48 horas y los máximos daños con insuficiencia hepática pueden no ser evidentes hasta 4-6 días después de la sobredosis. El daño hepático se manifiesta por aumento de las transaminasas en suero, la deshidrogenasa láctica, el tiempo de protrombina, y las concentraciones séricas de la bilirrubina (9401, 9501, 9901, 0801, 0802). El pic de anomalías de la bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina se correlacionan bien con el grado de daño hepático establecidos histológicamente. Pocos documentos discuten sobre la potencial relación entre la sobredosis de paracetamol y el daño del miocardio o arritmias cardíacas, la relevancia clínica de este posible relación es dudosa (9901, 0802). Se han reportado anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica (0801, 0802). La insuficiencia hepática severa por intoxicación puede progresar a encefalopatía, coma y muerte (9501, 9901).~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~El mecanismo de toxicidad de una sobredosis con paracetamol se cree que es la producción de un metabolito menor, pero altamente reactivo, N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI) por isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y el riñón. La cantidad de NAPQI producido después de dosis normales de paracetamol suele ser completamente detoxificado por conjugación con glutatión y se excreta como mercaptopurina y cisteína conjugados. En la sobredosis de paracetamol, los depósitos tisulares de glutatión se agotan, lo que permite que NAPQI se acumule y se una a los grupos sulfhidrilo dentro de los hepatocitos causando daño celular. Las sustancias capaces de reponer las reservas agotadas de glutatión, como la acetilcisteína o metionina, son utilizadas por lo tanto como antídotos en caso de sobredosis de paracetamol. La acetilcisteína puede también participar en la reparación de tejidos dañados (0802).~~

~~El tratamiento de la intoxicación por paracetamol se basa en tres principios: reducir la cantidad de fármaco absorbida, la prevención de daño hepático proporcionando los grupos sulfhidrilo para la síntesis de glutatión, y moderar los efectos del daño hepático. La reducción de la absorción se logra por lavado gástrico (preferiblemente dentro de las 4 horas) seguido de la administración oral de carbón activado o colestiramina. La eliminación del paracetamol por hemodiálisis puede ser beneficiosa sobre todo en pacientes a los que la administración de acetilcisteína se ha retrasado (9401, 9601, 0801).~~

~~El manejo de la sobredosis de paracetamol que se practica en el Reino Unido y los EE.UU. ha sido objeto de numerosas revisiones. Directrices también se han expedido en el Reino Unido por el Centro de Información de Paracetamol. La acetilcisteína suele ser el antídoto de elección, pero la vía de administración varía, y el mejor protocolo aún no se ha determinado. La vía intravenosa ha sido asociada con reacciones anafilácticas, pero es la ruta preferida en el Reino Unido debido al temor de que la absorción oral podría reducirse por el vómito o carbón activado. Sin embargo, en EE.UU. la vía oral también se utiliza, y es claramente eficaz. El uso de la metionina por vía oral está permitida en el Reino Unido, a pesar de los mismos riesgos de alteración de la absorción por vómitos o el carbón activado. La metionina es más barata y más fácil de administrar que la acetilcisteína intravenosa y puede ser utilizada en situaciones en las que un paciente no puede ser trasladado al hospital, siempre y cuando se administra dentro de 10 a 12 horas de la sobredosis y el paciente no esté vomitando (0802).~~

~~El tratamiento inmediato con acetilcisteína o metionina es esencial (0802). Independientemente de la dosis de paracetamol, la acetilcisteína debe administrarse idealmente dentro de las 8 h de ingestión, pero aún puede ser eficaz incluso cuando se inicia tan tarde como 24 a 36 h después de la sobredosis. Una dosis de carga de 140 mg/kg de acetilcisteína (5% de solución oral) es seguida cada 4 h por dosis similares diluidas de 70 mg/kg por un total de 17 veces (9401, 9901). La dosis normal de metionina en adultos y niños mayores de 6 años es de 2,5 g por vía oral cada 4 horas por 4 dosis iniciales a menos de 10 a 12 horas después de la ingestión del paracetamol y siempre que el paciente no esté vomitando. Los niños menores de 6 años deben ser tratados con 1 g cada 4 horas por 4 dosis. También se ha dado por vía intravenosa. En el Reino Unido, las dosis citadas se refieren al dl metionina. Los preparados que contengan tanto la metionina y el paracetamol~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

~~(co-methiamol) se han formulado para su uso en situaciones donde se puede producir una sobredosis. Sin embargo, la cuestión de si la metionina debe ser añadida rutinariamente a las preparaciones de paracetamol es discutible por razones médicas y éticas (0802).~~

~~En sobrevivientes de sobredosis grave de paracetamol no hay evidencia de secuelas hepáticas (0401).~~

~~Dos casos de sobredosis de paracetamol no intencionales se presentaron en un Servicio de urgencias y accidentes en síntomas de toxicidad del paracetamol, tras la ingestión de grandes cantidades de analgésicos para el auto-tratamiento de dolor dental (0702). Los pacientes requirieron admisión bajo el cuidado del equipo médico de turno y requirieron como tratamiento el antídoto N-acetilcisteína para prevenir la insuficiencia hepática permanente. El tratamiento tuvo éxito en ambos pacientes.~~

#### **7.5.4 Embarazo, parto y lactancia**

~~Aunque estudios controlados no se han llevado a cabo, se ha demostrado que el paracetamol es capaz de atravesar la placenta. El análisis de muestras de orina ha demostrado el paso del paracetamol no conjugado a través de la placenta. Cuando se administra a la madre en dosis terapéuticas, el paracetamol atraviesa la placenta hacia la circulación fetal a los 30 minutos después de la ingestión, aunque la diferencia en la concentración sérica entre la sangre materna y del cordón no es estadísticamente significativa. En el feto, el paracetamol es eficazmente metabolizado por conjugación con sulfato (0801).~~

~~El rotulado de paracetamol, como todos los medicamentos de venta libre, instruyen a las pacientes que están embarazadas o amamantando a un bebé que consulten con su médico antes del uso. Este analgésico se ha utilizado por más de 40 años y los datos disponibles indican que en dosis terapéuticas, no afecta negativamente a la mujer embarazada o el feto. (0801). Este comentario se basa en diversas publicaciones identificadas en la monografía de las cuales una fue un estudio de 300 mujeres que se habían auto administrado una sobredosis de paracetamol durante el embarazo. Ninguna de las madres murieron y hubo 210 niños nacidos vivos, sin malformaciones. Once nacidos vivos y un bebé nacido a las 22 semanas tenían malformaciones, pero no había una relación evidente entre exposición a paracetamol y malformaciones o problemas neonatales (0801).~~

~~Después de una sobredosis materna durante el embarazo, el metabolismo fetal del paracetamol que atraviesa la placenta puede producir suficientes metabolitos hepatotóxicos para causar hepatotoxicidad fetal. Los datos limitados de los informes de casos y una serie de casos sugieren que el tratamiento temprano con acetilcisteína oral o intravenosa puede ser segura y eficaz en estos casos (0802). El paracetamol es generalmente considerado como el analgésico de elección en pacientes embarazadas. Sin embargo, el uso frecuente de paracetamol (que se define principalmente por días o uso diario) al final del embarazo puede estar asociado con un mayor riesgo de sibilancias persistentes en el niño que pueden~~



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

~~persistir durante la infancia. Los autores destacaron que el número de mujeres embarazadas que toman dosis frecuentes es muy pequeño y recomendaron que el paracetamol infrecuente debe seguir siendo el analgésico de elección en el embarazo (0802).~~

~~No se han observado efectos adversos en los lactantes cuyas madres estaban recibiendo paracetamol, y la Academia Americana de Pediatría considera que, por lo general es compatible con la lactancia. El BNF también considera que la cantidad de paracetamol distribuida en la leche materna es demasiado pequeña para ser perjudicial para un bebé alimentado con leche materna. Estudios farmacocinéticos en 12 madres lactantes que recibieron una dosis única de paracetamol mostraron que el pico de concentraciones de paracetamol en la leche materna de 10 a 15 µg / ml se alcanzaron de 1 a 2 horas. Las concentraciones plasmáticas se determinaron en dos madres, una razón leche materna/plasma de aproximadamente 1 se informó, lo que era similar a los hallazgos de otros estudios (0802).~~

**~~7.5.5~~ ~~Contraindicaciones~~**

~~El paracetamol intravenoso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al paracetamol o al clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes y en casos de insuficiencia hepatoceolular grave (0717).~~

**~~7.5.6~~ ~~Advertencias~~**

~~Debido al estrecho margen terapéutico y el riesgo de sobredosis, se recomienda utilizar un tratamiento analgésico oral adecuado, tan pronto como esta vía de administración sea posible. Los medicamentos administrados conjuntamente no deben contener paracetamol y se deben evitar dosis más altas que las recomendadas, debido a la posible sobredosis. En presencia de abuso de alcohol y otros factores asociados con la función hepática, no debe ser superada una dosis intravenosa de 3 g / día (0607).~~

~~El paracetamol debe utilizarse con precaución en casos de insuficiencia hepatoceolular, insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $\leq$  30 ml / min), alcoholismo crónico, desnutrición crónica (bajas reservas de glutatión hepático) y deshidratación (0717, 0801).~~

~~El paracetamol en dosis terapéuticas se asocia generalmente con pocos efectos adversos. Se puede producir insuficiencia renal si el paracetamol se administra durante un período prolongado de tiempo a dosis altas, superiores a las recomendaciones formuladas en la ficha técnica. Se debe tener precaución cuando se administra paracetamol a pacientes con insuficiencia renal o hepática, el síndrome de Gilbert (enfermedad Meulengraecht) o aquellos que reciben medicamentos que afecten al metabolismo hepático (por ejemplo, agentes inductores enzimáticos). En estos casos se recomienda que la dosis sea reducida, o bien, que el intervalo de dosificación de la droga sea aumentado. El paracetamol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o profármaco y en~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~caso de insuficiencia hepatocelular grave. Estas precauciones están indicadas en la Ficha Técnica. Las alteraciones de valores de laboratorio asociadas con el paracetamol sólo se han reportado en las monografías sin hacer referencia detallada a los datos originales, y por lo tanto, el impacto clínico de esta información no puede ser adecuadamente juzgado.~~

~~A pesar que grandes sobredosis de paracetamol pueden causar hepatotoxicidad grave e incluso la muerte, la rápida administración de un antídoto apropiado puede minimizar el daño al hígado exitosamente y conducir a una recuperación completa. La información contenida en la ficha técnica es suficiente para garantizar el tratamiento correcto para la sobredosis de paracetamol y la toxicidad aguda. Si bien la literatura publicada recientemente sigue insistiendo sobre el riesgo de hepatotoxicidad asociada con la sobredosis de paracetamol, ningún efecto adverso desconocido de esta droga ha sido reportado. Se debe tener precaución cuando se administren altas dosis de paracetamol en forma prolongada, debido al riesgo de la nefropatía por analgésicos.~~

~~En pacientes altamente susceptibles (aquellos con insuficiencia renal, enfermedad hepática, alcohólicos o pacientes que toman otros fármacos que pueden interferir con paracetamol, como los inductores de enzimas hepáticas o anticoagulantes), la dosis debe ser reducida y / o aumentar el intervalo de dosificación. Muy de vez en cuando el paracetamol se ha informado que induce reacciones alérgicas, sin embargo, estos son reversibles con el retiro del fármaco.~~

~~Los datos disponibles no indican ninguna contraindicación específica para el uso a corto plazo de paracetamol en dosis terapéuticas durante el embarazo. Al igual que con todos los medicamentos, paracetamol sólo se da durante el embarazo, si los beneficios esperados son mayores que cualquier riesgo potencial. Las concentraciones máximas de paracetamol que se encuentran en la leche materna no presentan un riesgo para los lactantes, por lo tanto, no es necesario interrumpir la lactancia materna con el uso de dosis terapéuticas de la droga.~~

~~Todos los efectos adversos conocidos o potenciales asociados con paracetamol se enumeran en la ficha técnica.~~

**7.6 Conclusiones sobre riesgos y beneficios**

~~El paracetamol solución para administración intravenosa, es una formulación relativamente reciente y está indicada para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando hay una necesidad urgente para tratar el dolor o la hipertermia y / o cuando otras vías de administración no son posibles. La presentación de paracetamol por vía intravenosa lista para su uso Parafalgan® (Paracetamol 10 mg / ml, Bristol-Myers Squibb) está disponible en Europa y se utiliza solo o en combinación con otros fármacos. La bibliografía recientemente publicada relacionada con la seguridad clínica y eficacia de la solución de paracetamol intravenoso ha sido revisada y con el fin de abordar determinados aspectos de la~~

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

~~farmacocinética y propiedades farmacodinámicas y la seguridad del paracetamol, se hizo uso de la gran base de datos existente para el paracetamol oral, que está en uso clínico desde hace décadas.~~

~~La vía intravenosa y la velocidad de distribución de paracetamol permiten un rápido inicio del efecto terapéutico de la droga, que es esencial para el alivio inmediato del dolor. El paracetamol se recomienda para pacientes de todas las edades. Las recomendaciones de dosis en la actual ficha técnica son compatibles con el perfil farmacocinético del paracetamol y en pacientes que sufren de insuficiencia renal grave o hepática la dosis debe ser reducida e el intervalo de dosificación debe ampliarse. Las interacciones clínicamente relevantes de paracetamol que figuran en la ficha técnica, están de acuerdo con los datos publicados. A las dosis recomendadas y para una terapia a corto plazo, las interacciones descritas para el paracetamol en la ficha técnica son suficientes para garantizar la seguridad en la administración de este fármaco.~~

~~Según consta en la ficha técnica actual, el modo de acción del paracetamol no está todavía totalmente descrito, pero hay que señalar que se sigue trabajando para explorar los posibles mecanismos involucrados y los datos publicados están disponibles.~~

~~Como se indica en la ficha técnica actual, el uso de paracetamol intravenoso se ha limitado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía, y para el tratamiento de la fiebre a corto plazo, cuando hay una necesidad urgente para tratar el dolor o la hipotermia y / o cuando otras vías de administración tales como la oral no son posibles. El paracetamol i.v. es una útil opción adicional analgésica para pacientes que tienen una situación prolongada de no ingerir nada por la boca, los que no pueden recibir AINEs o aquellos en los que las dosis de opiáceos se deben mantener al mínimo o evitar en el período peri operatorio. El paracetamol intravenoso es apropiado para el post operatorio utilizado ya sea solo o en combinación con otros analgésicos. Se considera que el paracetamol intravenoso ofrece una mayor precisión en la dosificación, evitando la variabilidad en la absorción y biodisponibilidad, especialmente en los niños. Como resultado de la bioequivalencia entre paracetamol i.v. y el profármaco propacetamol los datos de eficacia para propacetamol también fueron considerados en esta revisión.~~

~~Los datos publicados disponibles para paracetamol intravenoso cubren su uso solamente, en comparación con AINEs y opiáceos, y en combinación con una variedad de agentes analgésicos. Se ha utilizado en pacientes de todas las edades, desde recién nacidos prematuros a los ancianos, aunque no hay estudios específicos que se hayan llevado a cabo en el último grupo. En general, como un analgésico postoperatorio, paracetamol i.v. ha demostrado su eficacia y es superior al placebo con una menor necesidad de analgesia de rescate. Su uso conduce a un efecto ahorrador de la morfina, aunque esto no siempre se observa. Ha habido ciertas sugerencias de que la dosis inicial debe ser mayor que la recomendada 1 a 2 g, como mejoras en la analgesia se han observado. Combinación con los AINEs en general, dieron lugar a un efecto aditivo o sinérgico, este último se observa con más frecuencia cuando se compara la combinación con el paracetamol solo, esto no se suele observar cuando se compara con AINEs solos. La combinación de paracetamol con opiáceos como el tramadol fue visto como potencial.~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~Sin lugar a dudas la eficacia analgésica y antipirética para el paracetamol se ha probado para formulaciones orales o rectales y ninguna diferencia esencial en términos de eficacia tiene que ser prevista para el tratamiento a corto plazo del dolor y la fiebre con la vía intravenosa. Entretanto el paracetamol intravenoso se recomienda en todo el mundo como un agente de primera línea para el tratamiento del dolor y la fiebre en adultos y niños. En los niños con fiebre aguda se ha demostrado la no inferioridad de paracetamol i.v. respecto al propacetamol. Un meta-análisis de los estudios de investigación sobre la eficacia y seguridad de una sola dosis de acetaminofeno e ibuprofeno para tratar el dolor o la fiebre de los niños, demuestra que el ibuprofeno es un poco más eficaz como antipirético que el paracetamol a las 2, 4 y 6 horas después del tratamiento por lo menos en dosis única. Sin embargo, la alternancia de los dos puede ser mejor que por sí solo.~~

~~En general, los resultados terapéuticos apoyan el uso del paracetamol i.v. según se indica en la ficha técnica, a saber, el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de la cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre. La estipulación de que el paracetamol sólo debe utilizarse cuando la administración por vía intravenosa es clínicamente justificada por una necesidad urgente para tratar el dolor e hipotermia y / o cuando otras vías de administración no son posibles se han considerado en los datos publicados.~~

~~Las dosis utilizadas en la literatura están de acuerdo con las recomendadas en la ficha técnica vigente.~~

~~El paracetamol en dosis terapéuticas se asocia generalmente con pocos efectos adversos. Se puede producir insuficiencia renal si el paracetamol se administra durante un período prolongado de tiempo a dosis altas, superiores a las recomendaciones formuladas en la ficha técnica. Se debe tener precaución cuando se administra paracetamol a pacientes con insuficiencia renal o hepática, el síndrome de Gilbert (enfermedad Meulengraecht) o aquellos que reciben medicamentos que afecten al metabolismo hepático (por ejemplo, agentes inductores enzimáticos). En estos casos se recomienda que la dosis sea reducida, o bien, que el intervalo de dosificación de la droga sea aumentado. El paracetamol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o profármaco y en caso de insuficiencia hepatocelular grave. Estas precauciones están indicadas en la Ficha Técnica.~~

~~Una diferencia importante entre paracetamol i.v. y el profármaco propacetamol es la carencia de dolor en el sitio de inyección con la nueva formulación de paracetamol i.v.. Además, la dermatitis de contacto observada en el personal de la salud con propacetamol no se ha informado para paracetamol iv.~~

~~A pesar que grandes sobredosis de paracetamol pueden causar hepatotoxicidad grave e incluso la muerte, la rápida administración de un antídoto apropiado puede minimizar el daño al hígado exitosamente y conducir a una recuperación completa. La información contenida en la ficha técnica es suficiente para garantizar el tratamiento correcto para la~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

~~sobredosis de paracetamol y la toxicidad aguda. Si bien la literatura publicada recientemente sigue insistiendo sobre el riesgo de hepatotoxicidad asociada con la sobredosis de paracetamol, ningún efecto adverso desconocido de esta droga ha sido reportado. Se debe tener precaución cuando se administren altas dosis de paracetamol en forma prolongada, debido al riesgo de la nefropatía por analgésicos. En pacientes altamente susceptibles (aquellos con insuficiencia renal, enfermedad hepática, alcohólicos o pacientes que toman otros fármacos que pueden interferir con paracetamol, como los inductores de enzimas hepáticas o anticoagulantes), la dosis debe ser reducida y / o aumentar el intervalo de dosificación. Muy de vez en cuando el paracetamol se ha informado que induce reacciones alérgicas, sin embargo, estos son reversibles con el retiro del fármaco.~~

~~Los datos disponibles no indican ninguna contraindicación específica para el uso a corto plazo de paracetamol en dosis terapéuticas durante el embarazo. Al igual que con todos los medicamentos, paracetamol sólo se da durante el embarazo, si los beneficios esperados son mayores que cualquier riesgo potencial. Las concentraciones máximas de paracetamol que se encuentran en la leche materna no presentan un riesgo para la los lactantes, por lo tanto, no es necesario interrumpir la lactancia materna con el uso de dosis terapéuticas de la droga.~~

~~Todos los efectos adversos conocidos o potenciales asociados con paracetamol se enumeran en la ficha técnica.~~

~~Esta revisión se ha llevado a cabo con el fin de apoyar el uso de paracetamol intravenoso para las indicaciones referidas en la ficha técnica actual.~~

~~Se desprende de los datos publicados que la formulación de paracetamol i.v tiene una serie de ventajas sobre la primera formulación de profármaco en términos de seguridad y rapidez de acción, y ha demostrado su eficacia para una serie de situaciones post-quirúrgicas. Los la gran base de datos de seguridad disponible para paracetamol junto con las contraindicaciones y advertencias figuran en la ficha técnica son adecuados y los efectos adversos se informaron para paracetamol i.v. Por lo tanto, el uso clínico continuo de paracetamol intravenoso de acuerdo a las indicaciones de la ficha técnica es apoyado por los datos disponibles publicados y la autorización de comercialización debe ser concedida para el medicamento contiene paracetamol aplicado por vía intravenosa y que es sujeto de este solicitud.~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

## 7.7 — Literatura de referencia

<del>8001</del>	<del>8001 Mucklow JC, Fracor HS, Bulpitt CJ, Kahn C, Mould G, Dollery CT. Environmental factors affecting paracetamol metabolism in London factory and office workers. Br J Clin Pharmacol 1980;10(1):67-74.</del>
<del>8401</del>	<del>8401 Amadio P, Jr. Peripherally acting analgesics (8421). Am J Med 1984;77(3A):17-26.</del>
<del>8402</del>	<del>8402 Eandi M, Viano I, Ricci-Gamalerò S. Absolute bioavailability of paracetamol after oral or rectal administration in healthy volunteers (8423). Arzneimittelforschung 1984;34(8):903-7.</del>
<del>8601</del>	<del>8601 Spika JS, Davis DJ, Martin SR, Beharry K, Rex J, Aranda JV. Interaction between chloramphenicol and acetaminophen (8623). Arch Dis Child 1986;61(11):1121-4.</del>
<del>9301</del>	<del>9301 Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (9322). J Biol Chem 1993;268(9):6610-4.</del>
<del>9401</del>	<del>9401 Isselbacher K. Paracetamol / Acetaminophen (9401). In: Isselbacher Kea, editor. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 49-81, 1314-1315, 1473-1475, 2447-2448.</del>

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

9501	Drug Evaluation Manual. Paracetamol. In: Drug Evaluation Manual: American Medical Association; 1995.
9601	Insel P. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout (9601). In: Hardman Jea, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 617-657.
9701	Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. J Pharm Pharmacol 1997;49(4):345-76.
9801	Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Chan PL. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. Br J Clin Pharmacol 1998 Sep;46(3):237-43.
9901	McEvoy G. Acetaminophin. In: McEvoy G, editor. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists Inc.; 1999. p. 1826-1834.
0001	Horsh EV, Moore PA, Ross GL. Over the counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. Clin Ther 2000;22(5):500-48.
0002	Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. Br J Clin Pharmacol 2000 Aug;50(2):125-34.
0201	Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. Br J Anaesth 2002;88(1):72-7.
0202	Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. Br J Anaesth 2002;88(2):215-26

0301	Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Jacobsen LS, Hjortsoe NC, Rasmussen SN, et al. Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47(2):138-45.
0302	Christophersen A, Hoegborg L, Kristensen K, Skanning P, Angelo H, Christensen H. The Effect of Activated Charcoal, Given as an Oral Solution, on the Elimination Half Life of Intravenous Paracetamol. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42(4):561.
0401	Bardon J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD004602.
0402	Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotel Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2004;42(1):50-7.
0403	Helmer-Petersen P, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48(7):867-70.
0404	Anon. IV paracetamol launched. The Pharmaceutical Journal 2004;272 no 7296:498 (on-line)URL: <a href="http://www.pharmj.com/editorial/20040424/news/p498ivparacetamol.html">http://www.pharmj.com/editorial/20040424/news/p498ivparacetamol.html</a>

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

0405	<del>Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004 Jun;158(6):521-6.</del>
0501	<del>Courreges P. Inadvertent epidural infusion of paracetamol in a child. Paediatr Anaesth 2005;15(12):1128-30.</del>
0502	<del>Ganne O, Abissoror M, Monault P, Malhiere S, Chambost V, Charpiat B, et al. Lowdose ketamine failed to spare morphine after a remifentanyl-based anaesthesia for ear, nose and throat surgery. Eur J Anaesthesiol 2005;22(6):426-30.</del>
0503	<del>Landwehr S, Kioncke P, Giesecke T, Eggert D, Thumann G, Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. Curr Med Res Opin 2005;21(10):1569-75.</del>
0504	<del>Leinisch E, Evora S, Kaempfe N, Kraemer C, Sestak P, Jurgens T, et al. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. Pain 2005;117(3):396-400.</del>
0505	<del>Moller PL, Juhl GI, Payon Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. Anesth Analg 2005;101(1):90-6.</del>
0506	<del>Murat I, Baujard C, Foussat C, Guyot E, Potel H, Red B, et al. Tolerance and analgesic efficacy of a new i.v. paracetamol solution in children after inguinal hernia repair. Paediatr Anaesth 2005;15(8):663-70.</del>
0507	<del>Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudino SB, Payon Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology 2005;102(4):822-31.</del>
0508	<del>Tablov B, Popov I, Tablov V, Radev R. [Administration of Parfalgan (paracetamol) for postoperative analgesia in obstetrics and gynecology]. Akush Ginekol (Sofia) 2005;44(7):50-4.</del>
0509	<del>Wurthwein G, Kelling S, Reich A, Hempel G, Schulze Westhoff P, Pinheiro PV, et al. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in children and adolescents under major surgery. Eur J Clin Pharmacol 2005;60(12):883-8.</del>
0510	<del>Ara Boghossian. An audit of Intravenous (IV) paracetamol use on surgical wards: Broomfield Hospital, Mid Essex Health Trust, Hospital Services NHS Trust, Chelmsford. URL: <a href="http://www.londonpharmacy.nhs.uk/educationandtraining/prereg/pfizerProjectAwards2007/Ara%20Boghossian%20Broomfield%20Hospital.pdf">http://www.londonpharmacy.nhs.uk/educationandtraining/prereg/pfizerProjectAwards2007/Ara%20Boghossian%20Broomfield%20Hospital.pdf</a></del>
0550	<del>Spiller NM, Rork TH, Morrill GF. An old drug with a new purpose: cardiovascular actions of acetaminophen (paracetamol). Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2005 Oct;5(5):419-29.</del>
0601	<del>Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. Curr Opin Anaesthesiol 2006;10(3):285-92</del>



## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

0602	Helmer Pettersson P, Jakobsson J, Owall A. Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of paracetamol after heart surgery. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2006;50(6):673-7
0603	Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Prevest O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. <i>Eur J Pain</i> 2006;10(4):371-7.
0604	Kampe S, Warm M, Landwehr S, Dagtekin O, Haussmann S, Paul M, et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrono for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22(10):1949-54
0605	Komppainen T, Kekki H, Tuomilohto H, Soppa J, Nuutinen J. Acetaminophen is highly effective in pain treatment after endoscopic sinus surgery. <i>Laryngoscope</i> 2006;116(12):2125-8
0606	Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Resonberg PH. Influence on platelet aggregation of i.v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. <i>Br J Anaesth</i> 2006;97(2):226-31.
0607	Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. <i>Curr Opin Anaesthesiol</i> 2006;10(5):562-5.
0608	Walton PD, Jones J, Chesney R, Rodarte A. Antipyretic efficacy and tolerability of a single intravenous dose of the acetaminophen prodrug propacetamol in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Clin Ther</i> 2006 May;28(5):762-9.

0609	Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2006 Feb;160(2):197-202.
0701	Lee YS, Kim H, Brahim JS, Rowan J, Lee G, Dionne RA. Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E2 release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation. <i>Pain</i> 2007;129(3):279-86.
0702	Thomas MB, Moran N, Smart K, Croan S. Paracetamol overdose as a result of dental pain requiring medical treatment - two case reports. <i>Br Dent J</i> 2007;203(1):25-8.
0704	Agrawal S, Fitzsimons JJ, Horn V, Petros A. Intravenous paracetamol for postoperative analgesia in a 4-day-old term neonate. <i>Paediatr Anaesth</i> 2007;17(1):70-1
0705	Alhashemi JA, Daghistani MF. Effect of intraoperative intravenous acetaminophen vs. intramuscular meperidine on pain and discharge time after paediatric dental restoration. <i>Eur J Anaesthesiol</i> 2007;24(2):128-33.
0706	Allegaert K, Murat I, Anderson BJ. Not all intravenous paracetamol formulations are created equal. <i>Paediatr Anaesth</i> 2007;17(8):811-2.
0707	Bartocci M, Lundeborg S. Intravenous paracetamol: the 'Stockholm protocol' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. <i>Paediatr Anaesth</i>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

	<del>2007;17(11):1120-1.</del>
0708	<del>Gattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di Bartolomeo P, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32(3):527-31</del>
0709	<del>Duhamel JF, Le Gall E, Dalphin ML, Payon Champonois C. Antipyretic efficacy and safety of a single intravenous administration of 15 mg/kg paracetamol versus 30 mg/kg propacetamol in children with acute fever due to infection. Int J Clin Pharmacol Ther 2007;45(4):221-9</del>
0710	<del>Ghiclescu RA, Kublor PA, Gleeson P. Drug utilization evaluation of i.v. paracetamol at a large teaching hospital. Intern Med J 2007;37(9):620-3</del>
0711	<del>Gregoire N, Hovsepian L, Gualano V, Eveno E, Dufour G, Gendron A. Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose. Clin Pharmacol Ther 2007;81(3):401-5.</del>
0712	<del>Gulcu N, Karaaslan K, Ozturan KE, Kocoglu H. Intravenous paracetamol for pain relief in a patient with neuropathic pain. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51(7):956-7.</del>
0713	<del>Kumpulainen E, Kekki H, Halonen T, Heikkinen M, Savolainen J, Laisalmi M. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. Pediatrics 2007;119(4):766-71.</del>
0714	<del>Palmer GM, Chon SP, Smith KP, Hardiker W. Introduction and audit of intravenous paracetamol at a tertiary paediatric teaching hospital. Anaesth Intensive Care 2007;35(5):702-6.</del>

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## PARACETAMOL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

0715	Silvanto M, Munsterhjelm E, Savolainen S, Tiainen P, Niemi T, Ylikerkala O, et al. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2007;51(9):1147-54.
0716	Malaise O, Bruyere O, Reginster J-V. Intravenous Paracetamol: a review of efficacy and safety in therapeutic use. <i>Future Neurology</i> 2007; 2(6):673-688
0717	Parfalgan® 10mg/ml Solution for Infusion. Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd SPC. Document last updated on the eMC. Tue 03 July 2007. Available from URL: <a href="http://eme.medicines.org.uk/eme/acceto/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=14288">http://eme.medicines.org.uk/eme/acceto/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=14288</a>
0718	Parfalgan® 10mg/ml Infusionslösung. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Fachinformation. Document last updated in July 2008. Available from URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a>
0801	Tylenol® (acetaminophen) SPC. US RxList monograph [ONLINE]; cited 2008. Available from URL: <a href="http://www.rxlist.com/cgi/generic/apap_ids.htm">http://www.rxlist.com/cgi/generic/apap_ids.htm</a> .
0802	Martindale. Paracetamol. In: Sweetman S, editor. Martindale: the complete drug reference. 34 ed. London: Pharmaceutical Press; Electronic Version available from URL <a href="http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/2670-p.htm?q=%22paracetamol%22#_hit">http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/2670-p.htm?q=%22paracetamol%22#_hit</a> ; 2008.
0803	Allegaert K, Rayyan M, De Rijdt T, Van Boek F, Naulaers G. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. <i>Paediatr Anaesth</i> 2008;18(5):388-92.
0805	Atof A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> 2008;265(3):351-5.
0806	Gakan T, Inan N, Gulhaoglu S, Bakkal K, Basar H. Intravenous paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but does not decrease narcotic requirements. <i>J Neurosurg Anesthesiol</i> 2008;20(3):169-73
0807	Dualo C, Sibaud F, Guastalla V, Vallet L, Gimbert YA, Taheri H, et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. <i>Eur J Pain</i> 2008
0808	Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J, et al. Supraadditive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. <i>Pain</i> 2008;136(3):262-70.
0857	Shortzer HG, Schneider SN, Kendig EL, Clegg DJ, D'Alessio DA, Genter MB. Acetaminophen normalizes glucose homeostasis in mouse models for diabetes. <i>Biochem Pharmacol</i> . 2008 Mar 15;75(6):1402-10.
0904	Api O, Unal O, Ugurel V, Emekci MB, Turan C. Analgesic efficacy of intravenous paracetamol for outpatient fractional curettage: a randomized, controlled trial. <i>Int J Clin Pract</i> 2009 Jan;63(1):105-11. Epub 2008 Apr 16.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**