

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paracetamol Farmoz 10 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 10 mg de paracetamol.

Um frasco para injectáveis de 50 ml contém 500 mg de paracetamol.

Um frasco para injectáveis de 100 ml contém 1000 mg de paracetamol.

Excipientes: sódio 0,03 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

A solução é límpida e incolor ou ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Paracetamol Farmoz está indicado para o tratamento, de curta duração, da dor moderada, especialmente após cirurgia e para o tratamento, de curta duração, da febre, quando a administração por via intravenosa é clinicamente justificada por uma necessidade urgente de tratar a dor ou a hipertermia e/ou quando outras vias de administração não são passíveis de utilização.

4.2 Posologia e modo de administração

Via intravenosa.

O frasco para injectáveis contendo 100 ml é restrito a adultos, adolescentes e crianças com peso superior a 33 kg.

O frasco para injectáveis contendo 50 ml é restrito a lactentes recém-nascidos de termo, lactentes, crianças até dois anos e crianças com peso inferior a 33 kg.

Posologia

- Adolescentes e adultos com peso superior a 50 kg:

1 g de paracetamol por administração, i.e. um frasco para injectáveis de 100 ml até quatro vezes por dia.

O intervalo mínimo entre cada administração tem de ser de 4 horas.

A dose diária máxima não pode exceder 4 g.

- Crianças com peso superior a 33 kg (aproximadamente 11 anos de idade), adolescentes e adultos com peso inferior a 50 kg:
15 mg/kg de paracetamol por administração, i.e. 1,5 ml de solução por kg, até quatro vezes por dia.

O intervalo mínimo entre cada administração tem de ser de 4 horas.

A dose diária máxima não pode exceder 60 mg/kg (sem exceder 3 g).

- Crianças com peso superior a 10 kg (aproximadamente 1 ano de idade) e inferior a 33 kg:

15 mg/kg de paracetamol por administração, i.e. 1,5 ml de solução por kg até quatro vezes por dia.

O intervalo mínimo entre cada administração tem de ser de 4 horas.

A dose diária máxima não pode exceder 60 mg/kg (sem exceder 2 g).

- Lactentes recém-nascidos de termo, lactentes, crianças até dois anos e crianças com peso inferior a 10 kg (até aproximadamente 1 ano):

7,5 mg/kg de paracetamol por administração, i.e. 0,75 ml de solução por kg, até quatro vezes por dia.

O intervalo mínimo entre cada administração tem de ser de 4 horas.

A dose diária máxima não pode exceder 30 mg/kg.

Não estão disponíveis dados de segurança e eficácia para os recém-nascidos prematuros (ver também secção 5.2).

- Insuficiência renal grave:

Quando se administrar paracetamol a doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min), recomenda-se que se aumente o intervalo mínimo entre cada administração para 6 horas (ver secção 5.2).

- Em adultos com insuficiência hepatocelular, alcoolismo crónico, malnutrição crónica (reservas baixas de glutathione hepática), desidratação:

A dose diária máxima não pode exceder 3 g (ver secção 4.4).

Modo de administração

A solução de paracetamol destina-se a ser administrada como perfusão intravenosa de 15 minutos.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Usar uma agulha de 0,8 mm e perfurar verticalmente a rolha no local especificamente indicado.

Tal como para todas as soluções para perfusão em frascos para injectáveis de vidro, deverá ser tido em consideração que é necessária uma monitorização cuidadosa, principalmente no final da perfusão, independentemente da via de administração. Esta monitorização no final da perfusão aplica-se, particularmente, para a perfusão por via central, para evitar a embolia gasosa.

Frascos para injectáveis de 50 ml:

O frasco para injectáveis de 50 ml de Paracetamol Farmoz também pode ser diluído, até um décimo, numa solução de cloreto de sódio a 0,9 % ou de glucose a 5 %. Neste caso, utilizar a solução diluída até uma hora após a preparação (incluindo o tempo de perfusão).

4.3 Contra-indicações

Paracetamol Farmoz está contra-indicado:

- em doentes com hipersensibilidade ao paracetamol ou ao cloridrato de propacetamol (pró-fármaco do paracetamol) ou a qualquer um dos excipientes;
- em casos de insuficiência hepatocelular grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Recomenda-se a utilização de tratamento analgésico adequado por via oral logo que seja possível a administração por esta via.

Para evitar o risco de sobredosagem, verificar que outros medicamentos administrados não contêm paracetamol nem propacetamol.

Doses superiores às recomendadas acarretam risco de lesão hepática muito grave. Os sintomas e sinais clínicos de lesão hepática (incluindo hepatite fulminante, falência hepática, hepatite colestática, hepatite citolítica) são primeiro observados geralmente ao fim de dois dias de administração do fármaco com um pico observado geralmente depois de 4-6 dias. Deverá ser administrado tratamento com antídoto logo que possível (ver secção 4.9).

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23mg) de sódio por 100 ml de Paracetamol Farmoz, i.e. essencialmente "isento de sódio".

Tal como para todas as soluções para perfusão em frascos para injectáveis de vidro, deverá ser tido em consideração que é necessária uma monitorização cuidadosa, principalmente no final da perfusão (ver secção 4.2).

Precauções de utilização

O paracetamol deve ser utilizado com precaução em caso de:

- insuficiência hepatocelular;
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina \leq 30 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2),
- alcoolismo crónico,
- malnutrição crónica (reservas baixas de glutathione hepática),
- desidratação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

- O probenecide causa uma redução de quase 2 vezes na depuração do paracetamol por inibir a sua conjugação com o ácido glucurónico. Deverá ser considerada a redução da dose do paracetamol para o tratamento concomitante com o probenecide;

- A salicilamida pode prolongar o t_{1/2} de eliminação do paracetamol;

- Ter em atenção a ingestão concomitante de substâncias indutoras enzimáticas (ver secção 4.9);

- A utilização concomitante de paracetamol (4 g por dia durante, pelo menos, 4 dias) com anticoagulantes orais pode levar a variações ligeiras dos valores de INR. Neste caso, deverá ser aumentada a monitorização dos valores de INR durante o período de utilização concomitante, bem como durante 1 semana após o tratamento com paracetamol ter sido interrompido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas indica a ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Os estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao paracetamol no útero não apresentaram resultados conclusivos. Quando clinicamente necessário, o paracetamol pode ser tomado durante a gravidez, contudo, deve ser administrado na dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo e frequência possíveis.

Não foram realizados estudos sobre a reprodução em animais com a formulação intravenosa do paracetamol. No entanto, os estudos efectuados com a via oral não mostraram qualquer malformação ou efeitos fetotóxicos.

Contudo, Paracetamol Farmoz só deve ser utilizado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa do risco/benefício. Neste caso, a posologia recomendada e a duração do tratamento devem ser estritamente observadas.

Aleitamento

Após a administração por via oral, o paracetamol é excretado, em pequenas quantidades, pelo leite materno. Não foram relatados efeitos indesejáveis em lactentes. Consequentemente, Paracetamol Farmoz pode ser utilizado em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Como todos os medicamentos contendo paracetamol, as reacções adversas são raras (> 1/10000, < 1/1000) ou muito raras (< 1/10000), e estão descritas abaixo:

Sistema corporal	Raras >1/10000, <1/1000	Muito raras <1/10000
Geral	Mal-estar	Reacções de hipersensibilidade
Cardiovascular	Hipotensão	
Hepático	Níveis aumentados de transaminases hepáticas	
Plaquetas/sanguíneo		Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia

Foram relatadas frequentemente durante os ensaios clínicos reacções adversas no local da injeção (dor e sensação de ardor).

Foram relatados casos muito raros de reacções de hipersensibilidade desde exantema cutâneo simples ou urticária até choque anafiláctico e que requereram a interrupção do tratamento.

Foram notificados casos de eritema, afrontamento, prurido e taquicardia.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do INFARMED:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existe o risco de lesão hepática (incluindo hepatite fulminante, falência hepática, hepatite colestática, hepatite citolítica), particularmente em indivíduos idosos, em crianças mais jovens, em doentes com doença hepática, em casos de alcoolismo crónico, em doentes com malnutrição crónica e em doentes medicados com indutores enzimáticos. Nestes casos a sobredosagem pode ser fatal.

Os sintomas habitualmente surgem nas primeiras 24 horas e incluem: náuseas, vómitos, anorexia, palidez e dor abdominal. A sobredosagem com 7,5 g, ou mais, de paracetamol em administração única no adulto ou com 140 mg/kg de peso corporal em administração única na criança causa citólise hepática susceptível de induzir necrose completa e irreversível, resultando em insuficiência hepatocelular, acidose metabólica e encefalopatia que pode conduzir a coma e morte. Simultaneamente, são observados níveis aumentados de transaminases hepáticas (AST, ALT), lactato desidrogenase e bilirrubina juntamente com níveis baixos de protrombina que podem surgir 12 a 48 horas após a administração. Os sintomas clínicos de lesão hepática são geralmente evidentes após dois dias e alcançam um máximo após 4 a 6 dias.

Medidas de emergência

- Hospitalização imediata.

- Antes de iniciar o tratamento e tão cedo quanto possível após a sobredosagem, fazer a colheita de sangue para doseamento plasmático do paracetamol.

- O tratamento inclui a administração do antídoto, N-acetilcisteína (NAC) por via i.v. ou oral, se possível antes de terem passado 10 horas. A NAC pode, no entanto, dar

alguma protecção mesmo após 10 horas, mas nestes casos o tratamento é prolongado.

- Tratamento sintomático.

- Os testes hepáticos têm de ser realizados no início do tratamento e repetidos cada 24 horas. Na maioria dos casos as transaminases hepáticas voltam aos valores normais em uma a duas semanas com a restituição completa da função hepática. No entanto, em casos muito graves, pode ser necessário transplante hepático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10 Analgésicos e antipiréticos, código ATC: N02BE01

Mecanismo de acção

O mecanismo preciso das propriedades analgésicas e antipiréticas do paracetamol ainda não foi estabelecido; poderá envolver acções centrais e periféricas.

O início do alívio da dor com Paracetamol Farmoz ocorre 5 a 10 minutos após o início da administração. O efeito analgésico máximo é obtido em 1 hora e a duração deste efeito geralmente é de 4 a 6 horas.

Paracetamol Farmoz reduz a febre dentro de 30 minutos após o início da sua administração e o efeito antipirético tem duração de, pelo menos, 6 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Adultos

Absorção

A farmacocinética do paracetamol é linear até 2 g após administração única e após administração repetida durante 24 horas.

A biodisponibilidade do paracetamol após perfusão de 500 mg e 1 g de Paracetamol é similar à observada após perfusão de 1 g e 2 g de propacetamol (correspondendo a 500 mg e 1 g de paracetamol, respectivamente).

A concentração plasmática máxima (C_{max}) do paracetamol observada no final da perfusão intravenosa de 500 mg e 1 g de Paracetamol durante 15 minutos é de cerca de 15 µg/ml e 30 µg/ml, respectivamente.

Distribuição

O volume de distribuição do paracetamol é de cerca de 1 L/kg.

O paracetamol não se liga em grande extensão às proteínas plasmáticas.

Após a perfusão de 1 g de paracetamol foram observadas concentrações significativas de paracetamol (cerca 1,5 µg/ml) no líquido cefalorraquidiano a partir do 20º minuto após a perfusão.

Metabolismo

O paracetamol é metabolizado maioritariamente no fígado seguindo duas vias hepáticas principais: a conjugação com ácido glucurónico e a conjugação com ácido sulfúrico. Esta última via é rapidamente saturável com doses que excedem as doses terapêuticas. Uma pequena fracção (inferior a 4 %) é metabolizada pelo citocromo P450 originando um intermédio reactivo (N-acetil benzoquinona imina) que, em condições normais de utilização, é rapidamente destoxificado pela glutatona reduzida e eliminado na urina após conjugação com a cisteína e ácido mercaptopúrico. No entanto, em sobredosagens maciças, a quantidade deste metabolito tóxico está aumentada.

Eliminação

Os metabolitos do paracetamol são excretados principalmente pela urina. 90% da dose administrada é excretada em 24 horas, principalmente como conjugados glucuronido (60-80 %) e sulfato (20-30 %). Menos de 5 % é eliminado inalterado. A semi-vida plasmática é de 2,7 horas e a depuração corporal total é de 18 L/h.

Recém-nascidos, lactentes e crianças

Os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol observados em lactentes e crianças são semelhantes aos observados em adultos, excepto a semi-vida plasmática, que é ligeiramente inferior (1,5 a 2 horas) à dos adultos. Nos recém-nascidos, a semi-vida plasmática é superior à dos lactentes, i.e. cerca de 3,5 horas. Os recém-nascidos, lactentes e crianças até 10 anos excretam significativamente menos glucuronido e mais conjugados sulfato do que os adultos.

Tabela. Os valores farmacocinéticos relacionados com a idade (depuração standard,*Clstd/Foral (L.h-1 70 kg-1), estão apresentados abaixo.

Idade	Peso (kg)	Clstd/Foral (L.h-1 70 kg-1)
40 semanas; idade pós concepção	3,3	5,9
3 meses; idade pós-natal	6	8,8
6 meses; idade pós-natal	7,5	11,1
1 ano; idade pós-natal	10	13,6
2 anos; idade pós-natal	12	15,6
5 anos; idade pós-natal	20	16,3
8 anos; idade pós-natal	25	16,3

*Clstd é a estimativa da CI para a população

Populações especiais

Insuficiência renal

Em casos de insuficiência renal grave (depuração da creatinina 10-30 ml/min), a eliminação do paracetamol é ligeiramente atrasada e o tempo de semi-vida de eliminação varia de 2 a 5,3 horas. A velocidade de eliminação é 3 vezes inferior para os conjugados glucuronido e sulfato no indivíduo com insuficiência renal grave do que no indivíduo saudável. Consequentemente, quando se administrar paracetamol a doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina \leq 30 ml/min), recomenda-se que se aumente o intervalo mínimo entre cada administração para 6 horas (ver secção 4.2).

Doente idoso

A farmacocinética e o metabolismo do paracetamol não são modificados nos doentes idosos. Não é necessário acerto posológico nesta população.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não estão disponíveis dados pré-clínicos resultantes de estudos convencionais, que utilizem as normas atualmente aceites, de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, para além da informação incluída noutras secções do RCM.

Estudos de tolerância com paracetamol solução para perfusão realizados em ratos e coelhos mostraram boa tolerabilidade. A ausência de hipersensibilidade por contacto retardada foi testada em cobaias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cisteína, cloridrato mono-hidratada
Fosfato disódico di-hidratado
Ácido clorídrico
Manitol
Hidróxido de sódio
Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Paracetamol Farmoz não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

12 meses. Não refrigerar ou congelar.

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação e as condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Frasco para injectáveis de 50 ml:

A solução, se diluída em cloreto de sódio a 0,9 % ou de glucose a 5 %, também deve ser utilizada de imediato. No entanto, se a solução não for utilizada de imediato, não conservar por mais de 1 hora (incluindo o tempo de perfusão).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro tipo II, incolor, com rolha de halobutil e fecho não roscado flip-off de alumínio/ plástico contendo 50 ml e 100 ml.

Tamanho da embalagem: embalagens com 1 ou 12 frascos para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Usar uma agulha de 0,8 mm e perfurar verticalmente a rolha no local especificamente indicado.

Antes de administrar, o medicamento deve ser visualmente inspeccionado em relação a quaisquer partículas em suspensão e coloração. Apenas para uma utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

A solução diluída deve ser visualmente inspeccionada e não pode ser utilizada se apresentar opalescência, partículas em suspensão ou precipitado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO