

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Supofen 10 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 10 mg de paracetamol
Cada frasco de 100 ml contiene 1 000 mg de paracetamol

Excipientes con efecto conocido: 0,04 mg/ml de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión
La solución es transparente, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Supofen está indicado en adultos, adolescentes y niños que pesen más de 33 kg, para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de una cirugía y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando no son posibles otras vías de administración.

4.2. Posología y forma de administración

Vía intravenosa.
El frasco de 100 ml está restringido a adultos, adolescentes y niños que pesen más de 33 kg.

Posología

Dosis basada en el peso del paciente (por favor, consultar la tabla de dosificación que se incluye a continuación):

Peso del paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo de Supofen (10 mg/ml) por administración, basado en los límites superiores del peso del grupo (ml)*	Dosis diaria máxima**

> 33 kg hasta ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sin exceder los 3 g
> 50 kg con factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg y sin factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* Los pacientes con peso inferior requerirán volúmenes más pequeños.

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

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

****Dosis diaria máxima:** La dosis diaria máxima que se indica en la tabla anterior hace referencia a pacientes que no están recibiendo otros medicamentos que contengan paracetamol y debe ajustarse teniendo en cuenta estos otros medicamentos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, el intervalo mínimo entre cada administración debe modificarse de acuerdo con el siguiente esquema:

Aclaramiento de Creatinina	Intervalo Entre Dosis
Acr ≥50 ml/min	4 horas
Acr 10-50 ml/min	6 horas
Acr <10 ml/min	8 horas

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática activa compensada o crónica, insuficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico, malnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático), deshidratación, síndrome de Gilbert, con peso inferior a 50 kg:

La dosis diaria máxima no puede exceder los 3 g (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Tenga cuidado al recetar y administrar Supofen para evitar errores de administración debido a la confusión entre miligramos (mg) y mililitros (ml), que podría dar lugar a una sobredosis accidental y a la muerte. Se deben tomar precauciones para asegurarse que se comunica y se dispensa la dosis adecuada. En el momento de la prescripción, incluya tanto la dosis total en mg como la dosis total en volumen.

La solución de paracetamol debe administrarse como una perfusión intravenosa de 15 minutos.

Al igual que sucede con todas las soluciones para perfusión, se recuerda la necesidad de supervisarlas cuidadosamente, principalmente al final de la perfusión, independientemente de la vía de administración.

Esta supervisión al final de la perfusión debe realizarse en particular cuando la perfusión es por una vía central, con el fin de evitar embolia gaseosa.

4.3. Contraindicaciones

Supofen está contraindicado:

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

RIESGO DE ERRORES DE MEDICACIÓN

Tenga precaución a fin de evitar errores de administración debido a la confusión entre miligramos (mg) y mililitros (ml), que podría dar lugar a una sobredosis accidental y a la muerte (ver sección 4.2).

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

Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos administrados no contienen paracetamol ni propacetamol.

Dosis mayores a las recomendadas conllevan un riesgo de lesión hepática muy grave. Los signos y síntomas clínicos de daño hepático (incluyendo hepatitis fulminante, fallo hepático, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica) suelen verse por primera vez después de dos días de tratamiento y alcanzan un máximo habitualmente después de 4 - 6 días. Debe administrarse tratamiento con un antídoto cuanto antes (ver sección 4.9).

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con hiato aniónico elevado (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, malnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis diarias máximas de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina. Paracetamol puede causar reacciones cutáneas graves. Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros signos de reacciones cutáneas graves, y se debe suspender el uso del medicamento ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Al igual que todas las soluciones para perfusión, es necesaria una estrecha vigilancia, principalmente al final de la perfusión (ver sección 4.2).

Precauciones de empleo

El paracetamol debe utilizarse con precaución en los siguientes casos:

- insuficiencia hepatoceleular, síndrome de Gilbert;
- insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 5.2);
- alcoholismo crónico;
- reservas bajas de glutatión hepático debido a malnutrición crónica, anorexia, bulimia o caquexia;
- deshidratación;

- déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (puede provocar anemia hemolítica).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por frasco de 100 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Probenecid produce una reducción de casi dos veces en el aclaramiento de paracetamol inhibiendo su conjugación con el ácido glucurónico. Así pues, debe considerarse una reducción de la dosis de paracetamol en caso de tratamiento simultáneo con probenecid;

- Salicilamida puede prolongar la semivida de eliminación del paracetamol;

- Debe prestarse atención a la ingesta simultánea de sustancias inductoras enzimáticas. Estas sustancias incluyen, pero no se limitan a, barbitúricos, isoniazida, carbamazepina, rifampicina y etanol (ver sección 4.9);

- El uso concomitante de paracetamol (4 g al día durante al menos 4 días) con anticoagulantes orales puede producir ligeras variaciones en los valores de la INR. En este caso, se deben monitorizar los valores del INR tanto durante la administración concomitante como durante la semana siguiente a la interrupción del tratamiento;

- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con hiato aniónico elevado alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia clínica de la administración intravenosa de paracetamol es limitada. No se han realizado estudios de reproducción con la forma intravenosa de paracetamol en animales.

Sin embargo, una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia

Después de la administración oral, paracetamol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se han descrito reacciones adversas en niños lactantes.

En consecuencia, Supofen puede utilizarse en mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Al igual que sucede con todos los medicamentos que contienen paracetamol, las reacciones adversas son frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) o tienen una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y se describen a continuación:

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Shock anafiláctico* Reacción de hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Acidosis metabólica con hiato aniónico elevado (HAGMA)**
Trastornos cardiacos	Raras	Hipotensión
	Frecuencia no conocida	Taquicardia
Trastornos hepatobiliares	Raras	Aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Erupción* Urticaria* Reacciones cutáneas graves***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción en la zona de administración (dolor y sensación de ardor)
	Raras	Malestar
	Frecuencia no conocida	Eritema Rubefacción Prurito

*Se han descrito casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad en forma de shock anafiláctico, urticaria y erupción cutánea, lo que requiere la suspensión del tratamiento.

**Experiencia de postcomecialización cuando se usa paracetamol concomitantemente con flucloxacilina; generalmente en presencia de factores de riesgo (ver sección 4.4).

***Se han notificado reacciones cutáneas graves en casos muy raros que requirieron la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Existe el riesgo de daño hepático (incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica), particularmente en pacientes de edad avanzada, en niños pequeños, en pacientes con enfermedad 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 mortal.

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

La sobredosis, 7,5 g o más de paracetamol en una sola administración en adultos o 140 mg/kg de peso corporal en una sola administración en niños, produce una citólisis hepática que probablemente inducirá una necrosis completa e irreversible, ocasionando insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y

encefalopatía que puede producir coma o incluso la muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de los niveles de transaminasas hepáticas (AST, ALT), de la lactato-deshidrogenasa y de la bilirrubina, junto con una reducción en el tiempo de protrombina que pueden aparecer de entre 12 y 48 horas después de la administración. Los síntomas clínicos de daño hepático suelen evidenciarse inicialmente después de dos días y alcanzar un máximo después de 4 a 6 días.

Medidas de urgencia

- Hospitalización inmediata.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre para analizar el paracetamol en plasma, tan pronto como sea posible después de la sobredosis.
- El tratamiento incluye la administración del antídoto, N-acetilcisteína (NAC), por vía intravenosa u oral, si es posible antes de que hayan transcurrido 10 horas. Sin embargo, la NAC puede aportar algún grado de protección incluso después de 10 horas, pero en estos casos, se administra un tratamiento prolongado.
- Tratamiento sintomático.
- Deberán realizarse pruebas hepáticas al inicio del tratamiento y deberán repetirse cada 24 horas. En la mayoría de los casos, los niveles de transaminasas hepáticas vuelven a la normalidad en una o dos semanas con restauración plena de la función hepática. Sin embargo, en casos muy graves puede ser necesario un trasplante hepático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos, código ATC: N02BE01

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Supofen proporciona un alivio del dolor a los 5 o 10 minutos posteriores al inicio de la administración. El efecto analgésico máximo se obtiene en una hora, siendo normalmente la duración del efecto de 4 a 6 horas.

Supofen disminuye la fiebre dentro de los 30 minutos siguientes al inicio de la administración, con una duración del efecto antipirético de por lo menos 6 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Adultos:

Absorción

La farmacocinética del paracetamol es lineal hasta 2 g después de la administración intravenosa de una sola dosis y después de la administración repetida durante 24 horas.

La biodisponibilidad del paracetamol después de una perfusión de 500 mg y 1 g de Supofen es similar a la observada después de la perfusión de 1 g y 2 g de propacetamol (que contienen 500 mg y 1 g de

paracetamol respectivamente). La concentración máxima en plasma (C_{max}) de paracetamol observada después de la perfusión intravenosa de 500 mg y 1 g de Supofen durante 15 minutos es de aproximadamente 15 µg/ml y 30 µg/ml, respectivamente.

Distribución

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

El paracetamol no se une extensamente a proteínas plasmáticas.

Después de la perfusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (aproximadamente 1,5 µg/ml) en el líquido cefalorraquídeo transcurridos 20 minutos desde la perfusión.

Biotransformación

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado siguiendo dos rutas hepáticas principales: conjugación con ácido glucurónico y conjugación con ácido sulfúrico. Esta última ruta se puede saturar rápidamente a dosis que superan las dosis terapéuticas.

Una pequeña fracción (menor del 4%) es metabolizada por el citocromo P450 produciendo un reactivo intermedio (N-acetil benzoquinona imina) que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se elimina por la orina después de la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. No obstante, durante una sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito tóxico aumenta.

Eliminación

Los metabolitos de paracetamol se excretan principalmente por la orina. El 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente en forma de conjugados de glucurónido (60%-80%) y sulfato (20%-30%). Menos de un 5% se elimina de forma inalterada. La vida media en plasma es de 2,7 horas y el aclaramiento corporal total es de 18 l/hora.

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 (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 1. Los valores farmacocinéticos relacionados con la edad (aclaramiento estandarizado, *CL_{std}/Foral (l.h⁻¹ 70 kg⁻¹) se presentan a continuación.

Edad	Peso (kg)	CL _{std} /Foral (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 semanas desde la concepción	3,3	5,9
3 meses desde el nacimiento	6	8,8
6 meses desde el nacimiento	7,5	11,1
1 año desde el nacimiento	10	13,6
2 años desde el nacimiento	12	15,6
5 años desde el nacimiento	20	16,3
8 años desde el nacimiento	25	16,3

*CL_{std} es la estimación de población para CL (aclaramiento)

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

En los casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-30 ml/min), la eliminación del paracetamol se retrasa ligeramente y la vida media de eliminación oscila entre 2 y 5,3 horas. Para los

conjugados de glucurónido y sulfato, en los sujetos con insuficiencia renal grave la velocidad de eliminación es tres veces más lenta que en sujetos sanos. Por lo tanto, en el caso de que deba administrarse paracetamol a pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2), se recomienda aumentar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética y el metabolismo del paracetamol no se ven modificados en pacientes de edad avanzada. En esta población no se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios sobre la tolerancia local de paracetamol intravenoso en ratas y conejos mostraron una buena tolerabilidad. Se ha comprobado la ausencia de hipersensibilidad retardada por contacto en cobayas.

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

Se concluyó que el paracetamol no es cancerígeno en ratas macho, así como en ratones machos y hembras. Se observaron pruebas equívocas de actividad carcinogénica en ratas hembra basadas en una mayor incidencia de leucemia de células mononucleares.

Una revisión comparativa de la literatura sobre la genotoxicidad y la carcinogenicidad del paracetamol mostró que los efectos genotóxicos del paracetamol aparecen solo en dosis superiores al rango recomendado, lo que produce efectos tóxicos graves, incluyendo toxicidad pronunciada en el hígado y la médula ósea. El nivel umbral de genotoxicidad no se alcanza con dosis terapéuticas de paracetamol.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de disodio
Hidrogenofosfato de sodio dihidrato
Ácido clorhídrico concentrado
Manitol
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe administrar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polipropileno que contiene 100 ml de solución para perfusión con tapas de polipropileno *twin head* o *pull-off* con un cierre de goma de poliisopreno.
Tamaño del envase: 1 o 50 frascos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento debe inspeccionarse visualmente para ver si presenta partículas o decoloración antes de la administración. Para un único uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua
Portugal
Tel: + 351 231 920 250
Fax: + 351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

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