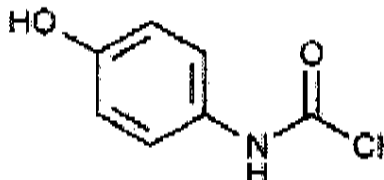


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL**

COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene:

Paracetamol 1000 mg

Excipientes: Manitol, fosfato disódico dihidrato, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio para ajuste de pH, cisteína ~~HCl~~ clorhidrato monohidrato, agua para inyectables. C.S.**FORMULA ESTRUCTURAL DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
23 FEB 2012
N° Ref.: RF 276302/11
N° Registro: F-19252/12
Firma Profesional:

FORMULA MOLECULAR DEL PRINCIPIO ACTIVO:Ácido Tranexámico : C₇H₉NO₂

Nombre químico : Acetamida, N-(4-hidroxifenil) -4 ¢-hidroxiacetanilida

Masa molecular : 151.17 g / mol.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico-antipirético

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: GLOTOL[™] Solución concentrada para infusión inyectable comienza a aliviar el dolor 5 a 10 minutos después del inicio de la administración. El pico del efecto analgésico se obtiene en una hora y la duración de este efecto usualmente es de 4 a 6 horas.

GLOTOL[™] Solución concentrada para infusión inyectable reduce la fiebre 30 minutos después del inicio de la administración con una duración del efecto antipirético de al menos 6 horas.

Mecanismo de acción: El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol aún no ha sido establecido. El mecanismo de acción puede tener acciones centrales y periféricas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL**

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: En adultos la farmacocinética del paracetamol es lineal después de la administración única de 2 g y después de la administración repetida durante 24 horas.

La biodisponibilidad del paracetamol después de una infusión de 1 g de GLOTOL^{MR} Solución concentrada para infusión inyectable y 500 mg de Paracetamol Solución inyectable es similar a la observada después de una infusión de 2 g de propacetamol (conteniendo 1 g de paracetamol) y 1 g de propacetamol (conteniendo 500 mg de paracetamol).

La concentración máxima en plasma ($C_{máx}$) de paracetamol observada al final de la infusión intravenosa durante 15 minutos de 1g de GLOTOL^{MR} Solución concentrada para infusión inyectable es alrededor de 30 μ g/ml.

Distribución: En adultos el volumen de distribución del paracetamol es de 1 l/kg aproximadamente. El paracetamol no está unido extensamente a las proteínas del plasma.

Después de la infusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (alrededor de 1.5 μ g/ml) en el líquido cefalorraquídeo desde el minuto 20 después de la infusión.

Metabolismo: En adultos el paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado siguiendo dos vías importantes: La conjugación del ácido glucurónico y la conjugación del ácido sulfúrico. Esta última vía se satura rápidamente con la dosis que exceden las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (menos de 4%) es metabolizada por el citocromo P-450 hasta un intermediario reactivo (imina de N-acetil benzoquinona) el cual, bajo condiciones normales de uso es detoxificado rápidamente por el glutatión reducido y eliminado en la orina después de la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, durante la sobredosificación masiva, la cantidad de este metabolito tóxico se incrementa.

Eliminación: Los metabolitos del paracetamol son excretados principalmente en la orina. En adultos 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente como conjugados de glucurónido (60-80%) y sulfato (20-30%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL

Menos de 5% se elimina sin modificarse. El tiempo de vida media en plasma es de 2.7 horas y la depuración total del cuerpo es de 18 l/h.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: En los casos de insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 10-30 ml/min), la eliminación del paracetamol se retarda ligeramente, el tiempo de vida media de eliminación varía de 2 a 5.3 horas. La velocidad de eliminación de los conjugados de glucurónido y sulfatos es tres veces más lenta en los sujetos con deterioro renal severo que en los sujetos sanos.

Por consiguiente, cuando se da paracetamol a los pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina = 30 mL/min) se recomienda incrementar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas (véase Dosis y vía de administración).

Insuficiencia hepática: El paracetamol se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio, se administraron 4 g de paracetamol/día durante 5 días a seis sujetos con enfermedad hepática crónica estable. Las concentraciones plasmáticas de paracetamol determinadas entre la tercera y la cuarta dosis de 1 g cada día, variaron de 4.5 a 26.7 µg/ml, encontrándose muy por debajo de los niveles tóxicos. No se observó acumulación significativa de paracetamol y no hubo cambios en el estado clínico ni en las pruebas de laboratorio de los pacientes. La vida media de eliminación promedio fue de 3.4 horas, la cual no difirió marcadamente de la que se había reportado para sujetos sanos. En el mismo estudio, 20 sujetos más con enfermedad hepática crónica estable fueron asignados aleatoriamente a un estudio cruzado de dos periodos y recibieron 4 g/día durante 13 días. Un sujeto desarrolló alteración en las pruebas de función hepática (PFH), pero después de recuperarse de ese episodio, no exhibió anomalías en dos pruebas subsecuentes. Se concluyó que esta alteración en las PFH no se relacionó con el medicamento, y que no hay ninguna contraindicación para el uso de paracetamol en dosis terapéuticas en pacientes con enfermedad hepática crónica estable.

Algunos estudios clínicos han mostrado un deterioro moderado del metabolismo del paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática crónica, incluyendo cirrosis alcohólica, como lo muestran el aumento de las concentraciones plasmáticas del paracetamol y la vida media de eliminación más prolongada. En estos reportes, el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL**

aumento de la vida media plasmática del paracetamol se relacionó con una disminución de la capacidad de síntesis del hígado. En consecuencia, el paracetamol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y está contraindicada cuando existe enfermedad activa, particularmente hepatitis alcohólica, debido a la inducción de CYP2E1.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética y el metabolismo de paracetamol no se modifican en los pacientes de edad avanzada. No se requiere ajustar la dosis en esta población.

~~**Roción nacidos, lactantes y niños:** Los parámetros farmacocinéticos del paracetamol observados en ~~lactantes~~ y niños son similares a los observados en adultos, con excepción de la vida media plasmática, que es ligeramente más corta (1.5 a 2 h) que en los adultos. ~~En los roción nacidos, la vida media plasmática es mayor que en los niños mayores (aproximadamente 3.5 horas). Los roción nacidos, los lactantes y los niños hasta de 10 años de edad excretan significativamente menos conjugados de glucurónido y más conjugados de sulfato que los adultos.~~~~

La excreción total de paracetamol y sus metabolitos es la misma en todas las edades.

INDICACIONES Y USOS:

GLOTOL^{MR} Solución concentrada para infusión inyectable está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia y/o cuando no son posibles otras vías de administración en adultos y niños mayores de 2 años.

CONTRAINDICACIONES:

- pacientes con hipersensibilidad a paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol) o a alguno de los excipientes.
- casos de insuficiencia hepatocelular grave (Índice Child-Pugh > 9).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL**

REACCIONES ADVERSAS:

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

Casos aislados

Generales: Malestar, Reacción de hipersensibilidad

Cardiovasculares: Hipotensión

Hígado: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas

Plaquetas/sangre: Trombocitopenia

Se han comunicado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad que oscilaron entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico, que precisan la suspensión del tratamiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**Advertencias**

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

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

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

Precauciones:

Paracetamol debe usarse con precaución en casos de:

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL**

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

La experiencia clínica de la administración intravenosa de paracetamol es limitada. Sin embargo, datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de paracetamol no indican efectos indeseables sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. Datos prospectivos sobre embarazos expuestos a sobredosis no mostraron aumento del riesgo de malformación.

No se han realizado estudios de reproducción con la forma intravenosa de paracetamol en animales.

Sin embargo, estudios con la vía oral no mostraron malformaciones ni efectos fetotóxicos. No obstante, GLOTOL^{MR} Solución concentrada para infusión inyectable debe usarse en el embarazo sólo después de una cuidadosa valoración 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, ~~GLOTOL^{MR} se puede~~ usar con precaución en mujeres durante la lactancia

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHICULOS Y MANEJAR MAQUINARIAS

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria durante la administración de paracetamol.

INTERACCIONES:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL

- Probenecid produce una reducción de casi 2 veces en el clearance de paracetamol inhibiendo su conjugación con el ácido glucurónico. Debe considerarse una reducción de la dosis de paracetamol en el tratamiento simultáneo con probenecid.
- Salicilamida puede prolongar la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de paracetamol.
- Debe prestarse atención a la ingesta simultánea de sustancias inductoras enzimáticas como la rifampicina, barbituratos, antidepresivos tricíclicos, y algunos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona)
- Estudios aislados describen hepatotoxicidad inesperada en pacientes que toman alcohol o sustancias inductoras enzimáticas.
- La administración simultánea de paracetamol y cloranfenicol pueden prolongar la acción del cloranfenicol.
- La administración simultánea de paracetamol y AZT (zidovudina) aumenta la tendencia a neutropenia.
- La administración simultánea de paracetamol y anticonceptivos orales puede reducir el tiempo de vida de eliminación del paracetamol.
- El uso concomitante de paracetamol (4 g al día durante al menos 4 días) con anticoagulantes orales pueden producir ligeras variaciones en los valores del INR. En este caso, se deben monitorizar los valores del INR tanto durante la administración como después de su interrupción.

SOBREDOSIS:

Existe riesgo de envenenamiento, particularmente en sujetos de edad avanzada, en niños pequeños, en pacientes con insuficiencia hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes que sufren malnutrición crónica y en pacientes que reciben inductores enzimáticos. En estos casos, la sobredosis puede ser fatal.

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

Sobredosis, 7,5 g o más de paracetamol en una sola administración en adultos o 140 mg/kg de peso corporal en una sola administración en niños, producen una citólisis hepática que probablemente inducirá una necrosis completa e irreversible, ocasionando insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede producir coma

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL**

y muerte. Simultáneamente, se observa un aumento de los niveles de las transaminasas hepáticas (AST, ALT), lactato deshidrogenasa y 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.

Medidas de urgencia

- Hospitalización inmediata.- Antes de iniciar el tratamiento, tomar un tubo de muestra de sangre para analizar el paracetamol en plasma, tan pronto como sea posible después de la sobredosificación.

- El tratamiento incluye la administración del antídoto, N-acetilcisteína (NAC), por vía intravenosa u oral, si es posible antes de que hayan transcurrido 10 horas. Sin embargo, la NAC puede aportar algún grado de protección incluso después de 10 horas, pero en estos casos, se administra un tratamiento prolongado.

- Tratamiento sintomático.

- Deberán realizarse pruebas hepáticas al inicio del tratamiento y deberán repetirse cada 24 horas. En la mayoría de los casos, las transaminasas hepáticas vuelven a la normalidad en una a dos semanas con restauración plena de la función hepática. Sin embargo, en casos muy graves, puede ser necesario un trasplante hepático.

POSOLÓGIA:

Vía intravenosa.

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

Adolescentes y adultos que pesan 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLOTOL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INYECTABLE
10 mg/mL

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

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

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

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

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

Forma de administración:

La solución de paracetamol se administra como una perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos. **NO ADMINISTRAR EN BOLO**

Esta aplicación debe realizarse en no menos de 15 minutos para lo cual es conveniente agregar el vial en un recipiente de suero fisiológico Estéril o Solución Dextrosada al 5 %

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantenga en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C.

La solución reconstituida con 50 mL de suero fisiológico o solución de dextrosa 5% puede ser almacenada máximo 2 horas a 30°C.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION:

Estuche de cartulina impreso y/o etiquetado conteniendo frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro, transparente y rotulado, con tapón elastomérico y precinto Flipp-off.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

