

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

HALEXMINOPHEN[®]

Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

Solução para Infusão

10 mg/mL

Halexminophen[®]

paracetamol



APRESENTAÇÃO:

Solução para infusão de paracetamol 10 mg/mL - Embalagem contendo 10 bolsas plásticas de 50 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

SISTEMA FECHADO - SOLUFLEX[®]

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Halexminophen[®]

Cada mL da solução contém:

Paracetamol 10 mg (1%)

Excipientes: manitol, hidroxietilamido 130/0,42, acetato de sódio tri-hidratado, citrato de sódio di-hidratado, ácido acético e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

sódio.....52,6mEq/L

acetato.....22,0 mEq/L

citrato.....30,6 mEq/L

Osmolaridade:304,83mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Halexminophen[®] é indicado no tratamento de curto prazo da dor moderada, especialmente após cirurgias, e redução da febre, quando a administração por via intravenosa é clinicamente justificada ou outras vias de administração não são possíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ao longo de vários anos, a eficácia e a segurança de paracetamol solução para infusão para o tratamento de dor pós-operatória leve a moderada tem sido provada em uma variedade de modelos pós-cirúrgicos, e o paracetamol mostrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo¹.

A eficácia do paracetamol é dependente do procedimento cirúrgico. A administração intravenosa é a via de escolha quando a administração oral não é possível ou quando é necessária analgesia rápida após cirurgia. É de ação rápida e mais eficaz que a administração oral. Foi mostrado em voluntários saudáveis que o efeito analgésico e as concentrações plasmáticas estão estreitamente correlacionados e são dependentes da dose. Na maioria dos estudos realizados no contexto de dor pós-operatória o regime utilizado foi de 4 g/dia².

A amigdalectomia em adultos está associada a dor pós-operatória significativa e um estudo prospectivo placebo-controlado foi realizado para avaliar a eficácia analgésica e a segurança de paracetamol 1 g intravenoso em 76 pacientes adultos submetidos a amigdalectomia diatermia bipolar padrão eletiva. Após a realização da amigdalectomia sob anestesia geral, os pacientes foram randomizados para receber paracetamol intravenoso (n = 38) ou soro fisiológico a 0,9% como placebo (n = 38) em intervalos de 6 horas. Nenhum outro medicamento analgésico foi permitido na dor pós-operatória durante o estudo. A intensidade da dor após a cirurgia foi avaliada pelos pacientes por meio da escala visual analógica de 100 mm (EVA; 0 = sem dor, 100 = pior dor possível). No grupo do paracetamol, houve significativamente mais pacientes (71%) que não precisaram de analgésicos de resgate em comparação ao grupo placebo (0%). Os pacientes do grupo placebo solicitaram, em média, 2,2 doses de petidina durante o estudo. Os pacientes do grupo paracetamol solicitaram, em média, 0,5 doses de petidina durante o estudo ($P < 0,001$). Os pacientes do grupo paracetamol tiveram menos dor do que os do grupo placebo. A ocorrência de alívio insuficiente da dor (definido como escore EVA > 30 mm em repouso e > 50 mm na deglutição) foi significativamente mais comum em pacientes que receberam placebo do que naqueles que receberam paracetamol ($P < 0,001$). A pior dor em repouso e na deglutição foi menor no grupo paracetamol do que no grupo placebo. Diferença semelhante foi observada nos escores médios de dor. O paracetamol neste estudo não aumentou a incidência de hemorragia no primeiro dia após a operação. Concluiu-se que o paracetamol intravenoso administrado regularmente em pacientes adultos com dor moderada a intensa após amigdalectomia proporcionou analgesia rápida e efetiva e foi bem tolerado³.

Um estudo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol intravenoso em pacientes que sofreram pequenas cirurgias. Foram incluídos 601 pacientes, que sofreram cirurgia menor de joelho (71,4%), procedimentos ginecológicos pequenos (19,0%) ou retirada de varizes (9,6%). Os anestesistas aplicaram 1 g de paracetamol via intravenosa aproximadamente 30 minutos antes do fim planejado da cirurgia. Medicamento analgésico concomitante foi aplicado em 57% dos pacientes. A conclusão foi de que o paracetamol injetável pronto para uso usado em monoterapia ou em combinação com outros analgésicos pode ser eficaz no alívio da dor pós-operatória e foi bem tolerado nos pacientes submetidos à cirurgia ambulatorial⁴.

Em um estudo com 156 pacientes randomizados dos quais 151 receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (paracetamol intravenoso: n = 49; propacetamol: n = 50; placebo: n = 52) após cirurgia ortopédica, o paracetamol intravenoso (1 g a cada 6 horas) foi semelhante ao propacetamol (2 g a cada 6 horas) e consistentemente superior ao placebo para o principal critério de eficácia do alívio da dor, bem como para alterações da intensidade da dor de 15 minutos a 6 horas após a primeira dose e durante o período de avaliação de 24 horas após administração de doses repetidas. Pacientes tratados com infusões de paracetamol exigiram aproximadamente um terço a menos de morfina PCA do que os tratados com placebo. Apesar de reduções significativas na exposição ao opioide, não foram observadas diferenças na náusea, vômito ou constipação (sua incidência foi baixa em todos os grupos de tratamento). O paracetamol intravenoso, 1 g, administrado por um período de 24 horas em pacientes com dor moderada a intensa após cirurgia ortopédica, forneceu analgesia rápida e eficaz e foi bem tolerado⁵.

A segurança e a dinâmica de início da eficácia antipirética do paracetamol intravenoso 1g foi comparada à do paracetamol via oral (500 mg, dose de 1 g) no tratamento de febre

induzida por endotoxina em um estudo randomizado, duplo-cego, *double-dummy*, de dose única, realizado em um único centro nos EUA. A variável primária de eficácia foi a soma ponderada das diferenças de temperatura (*weighted sum of temperature differences* [WSTD]) a cada ponto de tempo de avaliação, de T0 a T120 minutos, ponderada pelo tempo passado entre cada dois pontos consecutivos. Diferenças estatisticamente significativas na WSTD ao longo dos 120 minutos foram observadas favorecendo o braço paracetamol intravenoso em comparação ao administrado por via oral. Após 2 horas, não foi observada diferença entre os braços para o desfecho. Não foram observadas, também, diferenças clinicamente relevantes entre os braços para a frequência de eventos adversos. Os autores concluíram que uma dose única de paracetamol intravenoso é segura e eficaz na redução da febre induzida por endotoxinas, e pode ser útil quando pacientes estão impossibilitados de administrar o medicamento por via oral ou quando um início de ação mais rápido é desejável⁶.

1. Malaise O, Bruyere O, Reginster J-V. Intravenous Paracetamol: a review of efficacy and safety in therapeutic use. *Future Neurology* 2007; 2(6):673-688.
2. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(5):562-5.
3. Atef A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(3):351-5.
4. Gorocs T. S.; Lambert M.; Rinne T.; Krekler M.; Modell S. Efficacy and tolerability of ready-to-use intravenous paracetamol solution as monotherapy or as an adjunct analgesic therapy for postoperative pain in patients undergoing elective ambulatory surgery: open, prospective study. *Int. J. Clin. Pract.*, v. 63, p. 112-120, 2009.
5. Sinatra R. S.; Jahr J. S.; Reynolds L. W.; Viscusi E. R.; Groudine S. B.; Champenois C. P. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology*, v. 102, p. 822-831, 2005.
6. Peacock WF, Breitmeyer JB, Pan C, Smith WB, Royal MA. *A Randomized Study of the Efficacy and Safety of Intravenous Acetaminophen Compared to Oral Acetaminophen for the Treatment of Fever*. *Acad Emerg Med* 2011; 18:360-366.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo de ação preciso das propriedades analgésicas e antipiréticas do paracetamol não está estabelecido, e pode envolver ações centrais e periféricas.

O início da analgesia ocorre nos primeiros 15 minutos da administração do **Halexminophen®**. O pico do efeito analgésico ocorre em 1 hora, e a duração do efeito analgésico é, geralmente, de 4 a 6 horas. A febre é reduzida dentro de 30 minutos após o início da infusão e a duração do efeito antipirético é de pelo menos 6 horas.

Propriedades farmacocinéticas

Adultos

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

A biodisponibilidade do paracetamol após a infusão de 500 mg e 1 g é semelhante a observada após a infusão de 1 g e 2 g de propacetamol (correspondendo a 500 mg e 1 g de paracetamol), respectivamente.

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

Distribuição

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

O paracetamol não é extensamente ligado às proteínas plasmáticas (cerca de 10%).

Vinte minutos após a infusão de 1 g de paracetamol, foram observadas concentrações significativas de paracetamol (cerca de 1,5 µg/ml) no líquido cefalorraquidiano.

Biotransformação

O paracetamol é principalmente metabolizado no fígado por duas vias hepáticas principais: conjugação com glicuronídeo e sulfato. Em doses que excedem a dose terapêutica, esta última via é rapidamente saturada. Uma fração pequena (menos de 4%) é metabolizada pelo citocromo P450 a um intermediário reativo (N-acetil benzoquinona imina) que, em condições normais de uso, é rapidamente detoxificado por glutathione reduzida e eliminado na urina após conjugação com cisteína e ácido mercaptúrico. No entanto, em caso de doses muito elevadas ou de depleção significativa de reservas de glutathione, a quantidade deste metabólito tóxico é aumentada.

Eliminação

Os metabólitos do paracetamol são principalmente excretados na urina. Noventa por cento da dose administrada é excretada em 24 horas, principalmente como conjugados de glicuronídeo (60-80%) e sulfato (20-30%). Menos de 5% é eliminado inalterado. A meia-vida plasmática é de 2,7 horas e o *clearance* corporal total é de 18 L/h.

Crianças

Os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol observados em crianças são semelhantes aos observados em adultos, exceto na meia-vida plasmática ligeiramente mais curta (1,5 a 2 horas) do que nos adultos.

Populações especiais

Insuficiência Renal

No caso de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 10-30 ml/min), a eliminação do paracetamol é ligeiramente retardada, tendo a meia-vida de eliminação variando de 2 a 5,3 horas. Para os conjugados glicuronídeo e sulfato, a taxa de eliminação é 3 vezes menor em indivíduos com insuficiência renal grave do que em indivíduos saudáveis. Assim, ao administrar paracetamol em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 ml/min), o intervalo mínimo entre cada administração deve ser aumentado para 6 horas (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Idosos

A farmacocinética e o metabolismo do paracetamol não são alterados em idosos. Não é necessário ajustar a dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de:

- alergia (hipersensibilidade) ao paracetamol ou a qualquer outro componente deste medicamento;

- alergia (hipersensibilidade) ao propacetamol (outro analgésico e precursor do paracetamol);
- doença hepática grave

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Não use outro produto que contenha Paracetamol.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tenha cautela ao prescrever **Halexminophen®** para evitar erros de administração devido à confusão entre miligramas (mg) e mililitros (mL), o que pode resultar em superdose acidental e morte. Tome cuidado para garantir que a dose adequada seja informada, dispensada e administrada corretamente. Nas prescrições, inclua a dose total em mg e a dose total em volume (mL). É importante assegurar que a dose seja medida e administrada com precisão.

É recomendado utilizar analgésicos orais assim que essa via de administração for possível.

Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de paracetamol, levando em consideração todos os medicamentos contendo paracetamol em sua composição administrados por todas as vias de administração.

Não se deve utilizar outros medicamentos que contenham paracetamol ou propacetamol se estiver utilizando **Halexminophen®**, para que não seja excedida a dose máxima diária.

Doses acima do recomendado implicam risco de danos hepáticos sérios. Sintomas clínicos e sinais de danos hepáticos (incluindo hepatite fulminante, falência hepática, hepatite colestática, hepatite citolítica) são normalmente percebidos após dois dias com um pico 4 a 6 dias após a administração. Tratamento com antídoto deve ser administrado assim que possível (ver item **10. SUPERDOSE**).

Deve ser tomado cuidado especial no uso de **Halexminophen®** em casos de:

- função anormal do fígado e insuficiência hepatocelular;
- desordens hepatobiliares;
- síndrome Meulengracht Gilbert;
- insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 ml/min) (ver item **8.**

POSOLOGIA E MODO DE USAR;

- abuso crônico de álcool;
- deficiência em desidrogenase glicose-6-fosfato (a ocorrência de uma anemia hemolítica é possível devido à reduzida alocação de glutathione após a administração de paracetamol);
- administração concomitante de outros medicamentos contendo paracetamol;
- problemas de nutrição (má nutrição, reservas de glutathione hepática baixas) ou em caso do paciente estar recebendo nutrição parenteral total;
- uso de indutores enzimáticos;

- uso de agentes hepatotóxicos;
- hipovolemia grave (por exemplo, devido a desidratação ou perda de sangue).

Se o paciente tiver alguma das condições mencionadas acima avaliar a necessidade de substituir o tratamento com **Halexminophen®** por comprimidos ou solução oral ou outro medicamento.

Para pacientes com peso corpóreo > 33 kg e < 50 kg, verificar a dose na tabela descrita no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**. A bolsa de 100 ml de **Halexminophen®** não é recomendada para uso em pacientes com peso corpóreo abaixo de 33 kg devido ao risco de superdose.

Caso utilizadas, as bombas de infusão devem estar devidamente programadas para a administração da dose correta/prescrita do medicamento.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Carcinogênese

Estudos de longo prazo em camundongos e ratos foram concluídos pelo Programa Nacional de Toxicologia dos EUA para avaliar o potencial carcinogênico do paracetamol. Em estudos de alimentação de 2 anos, Ratos F344/N e camundongos B6C3F1 foram alimentados com uma dieta contendo paracetamol até 6.000 ppm. Ratos fêmeas demonstraram evidência inequívoca de atividade carcinogênica com base no aumento da incidência de leucemia de células mononucleares a 0,8 vezes a dose diária máxima humana (DDMH) de 4 gramas/dia, com base na comparação da área de superfície corporal. Por outro lado, não houve evidência de atividade carcinogênica em ratos machos (0,7 vezes) ou camundongos (1,2 a 1,4 vezes o DDMH, com base na comparação da área da superfície corporal). Pode-se concluir a partir desses estudos que o paracetamol pode ser carcinogênico se administrado em doses hepatotóxicas.

Mutagênese

O paracetamol não foi mutagênico no ensaio de mutação bacteriana reversa (teste de Ames). Por outro lado, o paracetamol apresentou resultado positivo no ensaio de linfoma de rato *in vitro* e no ensaio de aberração cromossômica *in vitro* utilizando linfócitos humanos. Na literatura publicada, foi relatado que o paracetamol é clastogênico quando administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia no modelo de rato (3,6 vezes a DDMH, com base na comparação da área da superfície corporal). Por outro lado, nenhuma clastogênese foi observada na dose de 750 mg/kg/dia (1,8 vezes a DDMH, com base na comparação da área da superfície corporal), sugerindo um efeito limiar.

Comprometimento da fertilidade

Em estudos conduzidos pelo Programa Nacional de Toxicologia dos EUA, as avaliações de fertilidade foram concluídas em camundongos suíços por meio de um estudo contínuo de reprodução. Não houve efeitos nos parâmetros de fertilidade em camundongos consumindo até 1,7 vezes a DDMH de paracetamol, com base na comparação da área da superfície corporal. Embora não tenha havido efeito sobre a motilidade espermática ou densidade de espermatozoides no epidídimo, houve um aumento significativo na porcentagem de espermatozoides anormais em camundongos consumindo 1,7 vezes a DDMH (com base na comparação da área da superfície corporal) e houve uma redução no número de pares de acasalamentos produzindo uma quinta ninhada nessa dose, sugerindo o potencial

de toxicidade cumulativa com a administração crônica de paracetamol próximo ao limite superior da dose diária.

Estudos publicados em roedores relatam que o tratamento oral com paracetamol de animais machos em doses 1,2 vezes superiores à DDMH (com base na comparação da área da superfície corporal) resultam em pesos testiculares reduzidos, espermatogênese reduzida, fertilidade reduzida e locais de implantação reduzidos em fêmeas que receberam as mesmas doses. Estes efeitos parecem aumentar com a duração do tratamento.

Em um estudo publicado com ratos, administração oral de 50mg/kg de paracetamol em camundongos grávidas do 7º dia de gestação até o parto (0,06 vezes a DDMH, com base na comparação da área da superfície corporal) reduziu o número de folículos primordiais em filhotes fêmeas e reduziram a porcentagem e número de crias nascidos destas fêmeas expostas ao paracetamol no útero.

Em um estudo publicado, administração oral de 350 mg/kg de paracetamol em ratas grávidas (0,85 vezes a DDMH, com base na comparação da área da superfície corporal) do 13º dia ao 21º dia de gestação reduziu o número de células germinativas no ovário fetal, diminuiu o peso do ovário e reduziu o número de filhotes por ninhada em fêmeas F1 como reduziu o peso do ovário nas fêmeas F2.

Uso pediátrico

Uma bolsa de 100 mL de **Halexminophen®** contém 1000 mg de paracetamol. Para evitar superdose com efeitos adversos sérios em crianças, **Halexminophen®** não é recomendado para administração em crianças abaixo de 12 anos de idade ou com peso corpóreo < 33 kg.

Gravidez e Amamentação

Como qualquer medicamento tomado durante a gravidez, o **Halexminophen®** deve ser utilizado com a menor dose eficaz pelo menor tempo e com a menor frequência possível.

Estudos epidemiológicos publicados com o uso oral de paracetamol durante a gravidez não relataram uma associação clara do uso de paracetamol e defeitos congênitos, aborto espontâneo ou efeitos adversos maternos ou fetais. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com paracetamol intravenoso. Estudos de reprodução e desenvolvimento em ratos e camundongos da literatura publicada identificaram eventos adversos em doses clinicamente relevantes com paracetamol. Tratamento de ratas prenhes com doses de paracetamol aproximadamente igual à dose diária máxima humana (DDMH) mostrou evidência de fetotoxicidade e aumentos nas variações ósseas nos fetos. Em outro estudo, necrose foi observada em fígado e rim de ratos prenhes e fetos em doses aproximadamente iguais à DDMH. Em camundongos e ratos tratados com paracetamol em doses dentro da faixa de dosagem clínica, efeitos adversos cumulativos na capacidade reprodutiva foram relatados. Em camundongos, foram observadas uma redução no número de ninhadas, crescimento retardado, espermatozoides anormais na prole e peso reduzido de nascimento na geração seguinte. Em ratos, a fertilidade feminina diminuiu após a exposição no útero ao paracetamol.

O risco basal estimado de defeitos congênitos e abortos para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco de defeitos de nascimento, perda ou outros resultados adversos.

Dados Humanos

Os resultados de um estudo de coorte prospectivo de grande base populacional, incluindo dados de 26.424 mulheres com gravidez unifetal com nascidos vivos que foram expostos ao paracetamol oral durante o primeiro trimestre, não indicam aumento do risco de malformações congênitas, em comparação com um grupo controle de crianças não expostas. A taxa de malformações congênitas (4,3%) foi semelhante à taxa na população geral. O estudo de caso-controle, de base-populacional do Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos de Nascimentos dos Estados Unidos mostrou que 11.610 crianças com exposição pré-natal ao paracetamol durante o primeiro trimestre não apresentaram risco aumentado de defeitos congênitos maiores em comparação com 4.500 crianças no grupo controle. Outros dados epidemiológicos mostraram resultados semelhantes. No entanto, esses estudos não podem estabelecer definitivamente a ausência de qualquer risco devido a limitações metodológicas, incluindo viés de memória.

Lactação

Não existe informação sobre a presença de **Halexminophen**[®] no leite humano, efeitos no lactente ou efeitos sobre a produção de leite. No entanto, estudos publicados limitados relatam que o paracetamol passa rapidamente para o leite humano, com níveis similares no leite e no plasma. Média e máximas dose neonatal de 1% e 2%, respectivamente, da dose materna ajustada ao peso são relatadas após uma administração oral única de 1 grama de paracetamol. Há um relato bem documentado de *rash* em um bebê lactente que desapareceu quando a mãe interrompeu o uso de paracetamol e retornou quando ela reiniciou o uso de paracetamol.

A administração de **Halexminophen**[®] em mulheres que estão amamentando somente deve ser considerada se o benefício previsto à mãe for maior do que qualquer possível risco à criança.

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Halexminophen[®] não influencia a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Oriente o seu paciente a não ultrapassar o limite máximo diário de paracetamol, a não consumir outro medicamento contendo paracetamol (devido ao risco de superdosagem) e a não consumir álcool durante o uso deste medicamento, pois essas ações aumentam o risco de dano hepático.

Não use outro produto que contenha Paracetamol.

Este medicamento contém 1,210 mg/mL de sódio, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Probenecida: se o paciente estiver utilizando probenecida, deve ser considerada a redução da dose de **Halexminophen**[®] uma vez que a probenecida aumenta os níveis de paracetamol no sangue. Probenecida causa uma redução em quase 2 vezes do *clearance* de paracetamol por inibir sua conjugação com ácido glicurônico.

- Salicilamida: pode aumentar os níveis de paracetamol no sangue, aumentando o risco de efeitos tóxicos. A salicilamida pode prolongar a meia-vida de eliminação de paracetamol.

- Indutores enzimáticos: deve-se ter cuidado com a ingestão concomitante de indutores enzimáticos, devido ao risco de lesão hepática (incluindo hepatite fulminante, insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatite citolítica).

As substâncias que induzem ou regulam a enzima CYP2E1 do citocromo hepático podem alterar o metabolismo do paracetamol e aumentar o seu potencial hepatotóxico. As consequências clínicas desses efeitos não foram estabelecidas.

- Álcool: Os efeitos do etanol são complexos, porque o uso excessivo de álcool pode induzir os citocromos hepáticos, mas o etanol também atua como um inibidor competitivo do metabolismo do paracetamol.

- Cloranfenicol: pode ter sua ação prolongada com o uso de paracetamol.

- Zidovudina: quando administrado em conjunto com paracetamol pode conduzir a um aumento do risco de redução do número de certas células brancas (neutropenia). Isso aumenta o risco de contrair infecções.

- Anticoagulantes orais: o uso concomitante de paracetamol (4 g por dia por pelo menos 4 dias) com anticoagulantes pode levar a alterações nos exames de coagulação. Nesse caso, monitoramento mais frequente da coagulação deve ser feito durante o período de uso de paracetamol e por uma semana após o fim do tratamento.

- Contraceptivos orais podem reduzir a ação do paracetamol por reduzir sua meia-vida de eliminação.

Avalie se o paciente está utilizando ou utilizou recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem prescrição médica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Halexminophen® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° a 30°C), protegido da luz e umidade.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto **Halexminophen®** ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

Prazo de validade a partir da data de fabricação: 24 meses (vide embalagem externa do produto).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento: **Halexminophen®** é um líquido límpido, incolor a levemente alaranjado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes de usar este medicamento, deve-se inspecioná-lo visualmente. Não utilize **Halexminophen®** se verificar quaisquer partículas na solução ou coloração diferente da descrita no item anterior.

Halexminophen® deve ser administrado exclusivamente como uma infusão intravenosa durante 15 minutos.

Use técnica asséptica durante a preparação da injeção de paracetamol para a infusão intravenosa.

Não adicione outros medicamentos na bolsa de armazenamento do paracetamol injetável.

A solução é acondicionada em bolsa em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.

Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

A dose diária máxima calculada de paracetamol é baseada em todas as vias de administração (isto é, intravenosa, oral e retal) e em todos os produtos contendo paracetamol. Exceder a dose diária máxima pode resultar em lesão hepática, incluindo o risco de insuficiência hepática e morte.

Para todas as soluções apresentadas em bolsa deve-se ter monitoramento constante no final da infusão, em se tratando da via de infusão. Esse monitoramento se aplica particularmente a infusões por via central, de modo a evitar embolia.

Posologia

Adultos e crianças acima de 12 anos com peso > 33 kg e ≤ 50 kg: a dose recomendada de **Halexminophen®** é de 15 mg/kg a cada 6 horas e a dose diária máxima de paracetamol é de 60 mg/kg por dia (incluindo todas as vias de administração e todos os produtos contendo paracetamol).

Adultos e crianças acima de 12 anos com peso superior a 50 kg: a dose recomendada de **Halexminophen®** é de 1000 mg a cada 6 horas e a dose diária máxima de paracetamol é de 4.000 mg por dia (incluindo todas as vias de administração e todos os produtos contendo paracetamol).

A dose diária máxima não deve exceder 3 g em pacientes com fatores de risco adicionais para hepatotoxicidade.

Peso do paciente	Dose por administração	Volume por administração	Volume máximo de Halexminophen® para administração baseado nos limites superiores de peso do grupo (mL) ¹	Dose máxima diária ²
> 33 Kg a ≤ 50 Kg	15 mg/Kg	1,5 mL/Kg	75 mL	60 mg/Kg, sem exceder 3g
> 50 Kg e sem fatores de risco adicionais para	1g (equivalente a duas bolsas de 500 mg)	100 mL (equivalente a duas bolsas de 50 mL)	100 mL	4g

hepatotoxicidade				
> 50 Kg e com fatores de risco adicionais para hepatotoxicidade	1g (equivalente a duas bolsas de 500 mg)	100 mL (equivalente a duas bolsas de 50 mL)	100 mL	3g

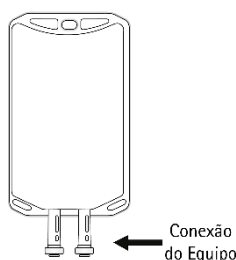
¹ Pacientes que pesam menos necessitarão de volumes inferiores.

² Dose máxima diária: a dose máxima diária apresentada na tabela é para pacientes que não estão recebendo outros medicamentos contendo paracetamol e deve ser ajustada adequadamente tendo em consideração esses medicamentos. A dose máxima de paracetamol é baseada em todas as vias de administração (ou seja, intravenosa, oral e retal) e em todos os produtos contendo paracetamol.

O intervalo mínimo entre cada administração em doentes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 ml/min) deve ser de pelo menos 6 horas.

Não devem ser administradas mais do que 4 doses em 24 horas.

Soluflex (Trilaminado)



9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas não podem ser comparadas diretamente às taxas de outros ensaios clínicos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

População adulta

Um total de 1020 doentes adultos receberam paracetamol em ensaios clínicos, incluindo 37,3% (n = 380) que receberam 5 ou mais doses e 17,0% (n = 173) que receberam mais de 10 doses. A maioria dos pacientes foi tratada com paracetamol 1000 mg a cada 6 horas. Um total de 13,1% (n = 134) recebeu paracetamol 650 mg a cada 4 horas.

Todas as reações adversas ocorridas em doentes adultos tratados com paracetamol ou placebo em ensaios clínicos de dose repetida, controlados por placebo com uma incidência $\geq 3\%$ e com uma frequência superior a do placebo estão listados abaixo. Os efeitos adversos mais frequentes em doentes adultos tratados com paracetamol (incidência $\geq 5\%$ e maior do que o placebo) foram náuseas, vômitos, cefaléia e insônia.

	Paracetamol (N=402) n (%)	Placebo (N=402) n (%)
Distúrbios gastrointestinais		
Náusea	138 (34)	119 (31)
Vômito	62 (15)	42 (11)
Distúrbios gerais		
Pirexia*	22 (5)	52 (14)
Distúrbios do sistema nervoso		
Dor de cabeça	39 (10)	33(9)
Distúrbios psiquiátricos		
	30 (7)	21 (5)

* Dados de frequência de reação adversa à pirexia são incluídos para alertar os profissionais de saúde de que os efeitos antipiréticos do paracetamol podem mascarar a febre.

Outras reações adversas observadas durante os estudos clínicos de paracetamol em adultos.

As seguintes reações adversas adicionais emergentes do tratamento foram notificadas por indivíduos adultos tratados com paracetamol em todos os ensaios clínicos (n = 1020) que ocorreram com uma incidência de pelo menos 1% e com uma frequência maior que o placebo (n = 525).

- Doenças do sangue e do sistema linfático: anemia.
- Perturbações gerais e alterações no local de administração: fadiga, dor no local de infusão, edema periférico.
- Investigações: aspartato aminotransferase aumentada, sons respiratórios anormais.
- Doenças do metabolismo e da nutrição: hipocalemia.
- Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: espasmos musculares, trismo.
- Doenças psiquiátricas: ansiedade.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispnéia.
- Vasculopatias: hipertensão, hipotensão.

População Pediátrica

Um total de 483 pacientes pediátricos (72 recém-nascidos, 167 bebês, 171 crianças e 73 adolescentes) receberam paracetamol em controle ativo (n = 250) e ensaios clínicos abertos (n = 225), incluindo 43,9% (n = 212) que receberam 5 ou mais doses e 31,2% (n = 153) que receberam mais de 10 doses.

Os doentes pediátricos receberam doses de paracetamol até 15 mg/kg de 4 em 4 horas, de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas. A exposição máxima foi de 7,7, 6,4, 6,8 e 7,1 dias em recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns (incidência $\geq$ 5%) em pacientes pediátricos tratados com paracetamol foram náuseas, vômitos, constipação e prurido.

Outras reações adversas observadas durante os estudos clínicos de paracetamol em pediatria

As seguintes reações adversas adicionais emergentes do tratamento foram notificadas por indivíduos pediátricos tratados com paracetamol (n = 483) que ocorreram com uma incidência de pelo menos 1%.

- Doenças do sangue e do sistema linfático: anemia.
- Doenças gastrointestinais: diarreia.
- Perturbações gerais e alterações no local de administração: pirexia, dor no local da injeção
- Doenças do metabolismo e da nutrição: hipocalemia, hipomagnesemia, hipalbuminemia, hipofosfatemia.
- Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: espasmos musculares.
- Doenças do sistema nervoso: cefaleias
- Doenças psiquiátricas: agitação.
- Transtornos renais e urinários: oligúria.
- Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino: atelectasia, derrame pleural, edema pulmonar, estridor, sibilância.
- Vasculopatias: hipotensão, hipertensão.

Doses superiores às recomendadas implicam no risco de lesões hepáticas muito graves. Sinais e sintomas clínicos de lesão hepática, como a reação adversão hepática fulminante variam grandemente entre os países. Nos EUA, em 1960, as mais frequentes eram a hepatite A e B. No momento atual, a hepatite B constitui apenas 7%, enquanto o paracetamol atinge próximo de 50% de todos os casos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, os sintomas normalmente aparecem nas primeiras 24 horas e incluem: náuseas, vômitos, perda de apetite, palidez e dor abdominal. Há risco de lesão hepática irreversível.

Superdose com 7,5 g ou mais de paracetamol em uma única administração em adultos ou 140 mg/kg de peso corpóreo em uma única administração em pacientes pediátricos leva a necrose celular hepática, que pode causar necrose completa e irreversível e consequentemente insuficiência hepatocelular, acidose metabólica e encefalopatia. Isso pode levar ao coma, algumas vezes com resultado fatal.

Simultaneamente, níveis aumentados de transaminases hepáticas (AST, ALT), lactato desidrogenase e bilirrubina em combinação com diminuição de níveis de protrombina são observados, o que pode ocorrer de 12 a 48 horas após administração.

Sintomas clínicos de dano hepático são comumente observados após 2 dias e atingem um máximo após 4 a 6 dias.

Estão sob maior risco para danos hepáticos (incluindo hepatite fulminante, falência hepática, hepatite colestática e hepatite citolítica) pacientes idosos, crianças jovens,

pacientes com desordens hepáticas, alcoolismo crônico, má nutrição crônica e pacientes recebendo concomitantemente medicamentos que levam a indução enzimática. Nesses casos, a superdose pode ser fatal.

Tratamento da superdose:

- Hospitalização imediata.
- Retirar amostra sanguínea assim que possível, para realizar a dosagem sanguínea do paracetamol.
- O tratamento inclui a administração do antídoto N-acetilcisteína por via intravenosa ou oral, se possível nas primeiras 10 horas. N-acetilcisteína pode também oferecer algum grau de proteção mesmo após 10 horas, mas nesse caso um tratamento prolongado vai ser necessário.
- Tratamento sintomático.
- Testes de função hepática devem ser conduzidos no começo do tratamento e repetidos a cada 24 horas. Normalmente, as transaminases hepáticas retornam ao normal em uma ou duas semanas com recuperação completa da função normal do fígado. Em casos muito graves, no entanto, transplante de fígado pode ser necessário.
- Hemodiálise pode reduzir a concentração de paracetamol no sangue, mas os efeitos são limitados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0311.0179

Registrado e produzido por: Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

BR 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO

CNPJ: 01.571.702/0001-98

Indústria Brasileira

SAC: 0800 646 6500

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**HALEXISTAR**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	- Adequação à RDC768/22 - COMPOSIÇÃO - Item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Item 4. CONTRAINDICAÇÕES - Item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Item 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 50 ML
19/01/2024	0072922/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	---	- Mudança na faixa da bula conforme logomarca atualizada nas bulas VP e VPS. - Alteração no item: “APRESENTAÇÕES” nas bulas VP e VPS;	VP/VPS	10 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST

		publicação no Bulário RDC 60/12			no Bulário RDC 60/12		- Inclusão da frase de alerta para o princípio ativo no item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” Na bula VP; - Inclusão da frase de alerta para o princípio ativo no item “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e de gravidez no item “4. CONTRAINDICAÇÕES” na bula VPS; - Inclusão do desenho da bolsa no item “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” na bula VP e no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” na bula VPS. - Inclusão da frase de empilhamento das caixas e do prazo de validade no item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO” na bula VPS.		FECH X 50 ML
--	--	---------------------------------------	--	--	-------------------------	--	--	--	-----------------

29/05/2020	1696979/20-1	10458 - MEDICAME NTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Submissão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	10 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 50 ML
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	---------------------------------------	--------	--