

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo B. Braun 10 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di paracetamolo.

Ogni fiala da 10 ml contiene 100 mg di paracetamolo.

Ogni flacone da 50 ml contiene 500 mg di paracetamolo.

Ogni flacone da 100 ml contiene 1.000 mg di paracetamolo.

Eccipiente con effetti noti: sodio 1,22 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida, da incolore a colore rosa-arancio pallido. La percezione può variare.

Osmolarità teorica 305 mOsm/l

pH 4,5-5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracetamolo B. Braun è indicato per:

- il trattamento a breve termine del dolore moderato, in particolare dopo un intervento chirurgico,
- il trattamento a breve termine della febbre,

quando la somministrazione per via endovenosa è giustificata, dal punto di vista clinico, dalla necessità impellente di trattare il dolore o l'ipertermia e/o quando non è possibile utilizzare altre vie di somministrazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il flacone da 100 ml è riservato ad adulti, adolescenti e bambini di peso superiore ai 33 kg.

Il flacone da 50 ml è riservato, divezzi e bambini di peso superiore ai 10 kg e fino ai 33 kg.

La fiala da 10 ml è riservata ai neonati a termine, lattanti e divezzi di peso fino a 10 kg.

Posologia

La dose da somministrare e la misura del flacone da utilizzare dipendono esclusivamente dal peso del paziente. Il volume da somministrare non deve superare la dose stabilita. Se opportuno, il volume prescelto deve essere diluito in una idonea soluzione per infusione prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6), oppure deve essere utilizzata una pompa a siringa.

La dose dipende dal peso del paziente (vedere la tabella dei dosaggi sotto)

fiala da 10 ml				
Peso del	Dose	Volume per	Volume massimo di	Dose massima
Flacone da 50 ml				
Peso del paziente	Dose per somministrazione	Volume per somministrazione	Volume massimo di Paracetamolo B. Braun (10 mg/ml) per somministrazione sulla base dei limiti di peso superiori del gruppo di pazienti (ml)***	Dose massima giornaliera**
>10 kg e ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg senza superare i 2 g
			gruppo di pazienti (ml)***	
> 33 kg e ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/Kg	75 ml	60 mg/kg senza superare i 3 g
> 50 kg con ulteriori fattori di rischio per epatotossicità	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg senza ulteriori fattori di rischio per epatotossicità	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Neonati pretermine

Non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia per i neonati prematuri (vedere anche paragrafo 5.2)

** Dose massima giornaliera:

La dose massima giornaliera riportata sopra nella tabella si riferisce ai pazienti che non ricevono altri medicinali contenenti paracetamolo e deve essere adattata tenendo in considerazione questi prodotti.

*** Per i pazienti che pesano di meno chiedere volumi più piccoli

L'intervallo minimo tra una somministrazione e la successiva deve essere di almeno 4 ore.

L'intervallo minimo tra una somministrazione e la successiva nei pazienti con grave insufficienza renale deve essere di almeno 6 ore.

Nelle 24 ore non devono essere somministrate più di 4 dosi.

Grave insufficienza renale

Se si somministra paracetamolo a pazienti con grave disfunzione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), si raccomanda di ridurre la dose e di aumentare a 6 ore l'intervallo minimo tra le somministrazioni (vedere paragrafo 5.2).

Adulti con insufficienza epatocellulare, alcolismo cronico, malnutrizione cronica (scarse riserve di glutazione epatico), disidratazione.

La dose massima giornaliera non deve superare i 3 g (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Al momento della prescrizione e somministrazione di Paracetamolo B. Braun, prestare attenzione a evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml), che possono comportare un sovradosaggio accidentale e il decesso del paziente. Assicurarsi che venga comunicata e somministrata la dose corretta. Includere nella prescrizione scritta sia la dose totale in

mg, sia la dose totale in volume. Assicurarsi che la dose venga determinata e somministrata correttamente.

Uso endovenoso.

Somministrare la soluzione di paracetamolo tramite infusione endovenosa di 15 minuti.

Pazienti con peso corporeo ≤ 10 kg

- Il volume da somministrare deve essere prelevato dalla fiala e diluito in una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) fino a un rapporto di uno a dieci (un volume di Paracetamolo B. Braun e nove volumi di diluente) e somministrato nell'arco di 15 minuti. Vedere anche paragrafo 6.6.
- Utilizzare una siringa da 5 o 10 ml per determinare la dose idonea in base al peso del bambino e al volume prescelto. Quest'ultimo non deve però superare i 5 ml per dose.
- Per le istruzioni di dosaggio si rimanda l'utilizzatore alle informazioni sul prodotto.

Paracetamolo B. Braun deve essere diluito in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o in una soluzione di glucosio 5 mg/ml (5%) fino ad un rapporto di uno a dieci (un volume di Paracetamolo B. Braun e nove volumi di diluente). In questo caso, usare la soluzione diluita entro un'ora dalla sua preparazione (tempo di infusione incluso).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Esclusivamente monouso. Eliminare la soluzione non utilizzata.

Prima della somministrazione, il prodotto deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle e di alterazioni del colore. Utilizzare il medicinale solo se la soluzione è limpida e incolore o di colore rosa-arancio pallido (la percezione può variare) e se il contenitore e il suo dispositivo di chiusura sono integri.

Come per tutte le soluzioni per infusione fornite in contenitori contenenti aria, si ricordi che è necessario uno stretto monitoraggio soprattutto al termine dell'infusione, indipendentemente dalla via di somministrazione. Il monitoraggio al termine dell'infusione è particolarmente importante per le infusioni somministrate per via venosa centrale, per evitare un'embolia gassosa.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al paracetamolo, al propacetamolo cloridrato (profarmaco del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Casi di grave insufficienza epatocellulare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**RISCHIO DI ERRORI DI SOMMINISTRAZIONE**

Prestare attenzione a evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml), che possono comportare un sovradosaggio accidentale e il decesso del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente. Si raccomanda di passare a un idoneo trattamento analgesico orale non appena sia possibile utilizzare questa via di somministrazione.

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che gli altri medicinali somministrati non contengano paracetamolo o propacetamolo. È possibile che la dose debba essere modificata di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Dosaggi superiori a quelli raccomandati comportano il rischio di un gravissimo danno epatico. I segni e sintomi clinici di danno epatico (comprendenti epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica) si manifestano generalmente dopo due giorni di somministrazione del medicinale e raggiungono abitualmente un picco dopo 4-6 giorni. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato il più presto possibile (vedere paragrafo 4.9).

Paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di:

- insufficienza epatocellulare;
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2);
- alcolismo cronico;
- malnutrizione cronica (scarse riserve di glutazione epatico);
- disidratazione;
- nei pazienti affetti da deficit genetico di G-6-PD (favismo), dopo la somministrazione di paracetamolo può manifestarsi un'anemia emolitica dovuta alla ridotta allocazione di glutazione.

Come pratica comune nella terapia infusioneale, è opportuno tenere sotto osservazione il paziente controllando l'insorgenza di eventuali reazioni allergiche al principio attivo o agli eccipienti (ad es. all'amido idrossietilico) (vedere anche paragrafo 4.8).

Questo medicinale contiene 12,2 mg (0,53 mmol) di sodio in 10 ml, 61 mg (2,7 mmol) di sodio in 50 ml e 122 mg (5,3 mmol) di sodio in 100 ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- **Probenecid** riduce di quasi due volte la clearance del paracetamolo, perché inibisce la sua coniugazione con l'acido glucuronico. Se deve essere utilizzato congiuntamente a probenecid, si consideri una riduzione della dose di paracetamolo.
- **Salicilamide** può prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.
- Occorre usare cautela in caso di assunzione concomitante di **induttori enzimatici** (vedere paragrafo 4.9).
- L'uso concomitante di paracetamolo (4.000 mg/die per almeno 4 giorni) e **anticoagulanti orali** può indurre leggere variazioni dei valori INR. In tal caso, i valori INR devono essere maggiormente controllati nel periodo di uso concomitante e per 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi.

Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

Allattamento:

Dopo somministrazione orale, paracetamolo è escreto in piccola quantità nel latte materno. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei lattanti. Pertanto, Paracetamolo B. Braun può essere usato nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Come con tutti i prodotti a base di paracetamolo, le reazioni avverse al farmaco sono rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto rare ($< 1/10.000$), e sono descritte di seguito.

Classificazione per sistemi e organi		Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico		---	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	---
Disturbi del sistema immunitario		---	Reazioni di ipersensibilità (1)	---
Patologie cardiache		---	---	Tachicardia (2)
Patologie vascolari		Ipotensione	---	Vampate (2)
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli di transaminasi epatiche	---	---
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		---	reazioni cutanee gravi (3)	Prurito (2) Eritema (2)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere	---	---

(1) Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni di ipersensibilità, dalla semplice eruzione cutanea od orticaria allo shock anafilattico. Tali casi richiedono l'interruzione del trattamento.

(2) Casi isolati.

(3) Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

Negli studi clinici sono state segnalate reazioni avverse frequenti in corrispondenza della sede di iniezione (dolore e sensazione di bruciore).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Esiste il rischio di danno epatico (comprendente epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica), in particolare nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti epatopatici, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti con malnutrizione cronica e nei pazienti trattati con induttori enzimatici. In questi casi, un sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi si manifestano in genere entro le prime 24 ore e comprendono nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale. In caso di sovradosaggio da paracetamolo è necessario adottare immediatamente misure di emergenza, anche in assenza di sintomi.

Il sovradosaggio, 7,5 g o più di paracetamolo in somministrazione singola negli adulti o 140 mg/kg di peso corporeo in somministrazione singola nei bambini, causa una citolisi epatica che con tutta probabilità induce una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può portare al coma e al decesso. Contemporaneamente si osserva un aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, oltre a una riduzione dei livelli di protrombina, che può manifestarsi 12-48 ore dopo la somministrazione. I sintomi clinici di danno epatico sono in genere evidenti dopo due giorni e raggiungono un massimo dopo 4-6 giorni.

Trattamento

Ricovero ospedaliero immediato.

Prima di iniziare il trattamento e il prima possibile dopo il sovradosaggio, prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo.

Il trattamento comprende la somministrazione dell'antidoto N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa o orale, se possibile prima della 10^a ora. NAC può conferire un certo grado di protezione anche dopo 10 ore, ma in tal caso il trattamento deve essere prolungato.

Trattamento sintomatico.

I test epatici devono essere effettuati all'inizio del trattamento e ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano ai valori normali in una-due settimane, con pieno ripristino della normale funzionalità epatica. In casi molto gravi può tuttavia rendersi necessario un trapianto di fegato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; altri analgesici e antipiretici; anilidi

Codice ATC: N02BE01

Meccanismo d'azione

L'esatto meccanismo alla base delle proprietà analgesiche e antipiretiche del paracetamolo non è ancora stato determinato e può comprendere effetti centrali e periferici.

Effetti farmacodinamici

L'effetto analgesico di Paracetamolo B. Braun inizia entro 5-10 minuti dopo l'inizio della somministrazione. Il picco dell'effetto analgesico si raggiunge in 1 ora e la durata dell'effetto è in genere pari a 4-6 ore.

Paracetamolo B. Braun riduce la febbre entro 30 minuti dopo l'inizio della somministrazione e l'effetto antipiretico dura almeno 6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

Assorbimento

La farmacocinetica del paracetamolo è lineare fino a 2 g dopo una somministrazione singola e dopo somministrazioni ripetute nell'arco di 24 ore.

La biodisponibilità del paracetamolo dopo l'infusione di 500 mg e 1 g di Paracetamolo B. Braun è simile a quella osservata dopo l'infusione di 1 g e 2 g di propacetamolo (contenenti, rispettivamente, 500 mg e 1 g di paracetamolo). La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di paracetamolo

osservata al termine dell'infusione endovenosa di 500 mg e 1 g di Paracetamolo B. Braun in 15 minuti è pari, rispettivamente, a 15 µg/ml e 30 µg/ml circa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del paracetamolo è approssimativamente 1 l/kg.

Il paracetamolo non si lega ampiamente alle proteine plasmatiche.

Dopo l'infusione di 1 g di paracetamolo sono state osservate concentrazioni significative di paracetamolo (circa 1,5 µg/ml) nel liquido cerebrospinale a iniziare dal 20° minuto dopo l'infusione.

Biotrasformazione

Il paracetamolo è metabolizzato soprattutto nel fegato tramite due vie epatiche principali: coniugazione con acido glucuronico e coniugazione con acido solforico. Quest'ultima via è rapidamente saturabile a dosi superiori alla dose terapeutica. Una frazione modesta (inferiore al 4%) è metabolizzata dal citocromo P450 a un prodotto intermedio reattivo (N-acetil-benzochinone imina) che, in condizioni d'uso normali, è rapidamente detossificato dal glutatione ridotto ed eliminato nelle urine dopo coniugazione con cisteina e acido mercapturico. Tuttavia, in caso di sovradosaggio massiccio, la quantità di questo metabolita tossico è aumentata.

Eliminazione

I metaboliti del paracetamolo sono escreti soprattutto nelle urine. Il 90% della dose somministrata è escreto entro 24 ore, principalmente in forma di coniugati glucuronide (60-80%) e solfato (20-30%). Meno del 5% è eliminato in forma immodificata. L'emivita plasmatica è pari a 2,7 ore e la clearance totale è di 18 l/h.

Neonati, lattanti e bambini

I parametri farmacocinetici del paracetamolo nei lattanti e nei bambini sono simili a quanto osservato negli adulti, ad eccezione dell'emivita plasmatica che è leggermente inferiore (1,5-2 h) rispetto agli adulti. Nei neonati, l'emivita plasmatica è maggiore che nei lattanti, cioè circa 3,5 ore. Neonati, lattanti e bambini fino ai 10 anni presentano un'escrezione di coniugati glucuronide significativamente inferiore e un'escrezione di coniugati solfato significativamente maggiore rispetto agli adulti.

Tabella - Valori farmacocinetici correlati all'età (clearance standardizzata, $*CL_{std}/F_{oral} \times (1 \times h^{-1} \times 70 kg^{-1})$)

Età	Peso (kg)	$CL_{std}/F_{oral} (1 \times h^{-1} \times 70 kg^{-1})$
40 settimane dopo il concepimento	3,3	5,9
3 mesi dopo la nascita	6	8,8
6 mesi dopo la nascita	7,5	11,1
1 anno dopo la nascita	10	13,6
2 anni dopo la nascita	12	15,6
5 anni dopo la nascita	20	16,3
8 anni dopo la nascita	25	16,3

* CL_{std} è la stima di popolazione di CL

Popolazioni particolari

Insufficienza renale

In caso di grave disfunzione renale (clearance della creatinina 10 – 30 ml/min), l'eliminazione del paracetamolo è leggermente ritardata, con un'emivita di eliminazione compresa tra 2 e 5,3 ore. La velocità di eliminazione dei coniugati glucuronide e solfato è 3 volte inferiore nei soggetti con grave

disfunzione renale rispetto ai soggetti sani. Pertanto, se si somministra paracetamolo a pazienti con grave disfunzione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), l'intervallo minimo tra le somministrazioni deve essere aumentato a 6 ore (vedere paragrafo 4.2).

Soggetti anziani

La farmacocinetica e il metabolismo del paracetamolo non sono modificati nei soggetti anziani. Non è necessario alcun adattamento posologico in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo oltre alle informazioni riportate in altri paragrafi del RCP.

Gli studi di tolleranza locale condotti con paracetamolo nel ratto e nel coniglio hanno evidenziato una buona tollerabilità. L'assenza di ipersensibilità da contatto ritardata è stata testata nella cavia.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio citrato diidrato

Acido acetico glaciale (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Paracetamolo B. Braun non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Non aperto:

2 anni.

Dopo la prima apertura:

L'infusione deve avere inizio immediatamente dopo avere collegato il contenitore al set di somministrazione.

Dopo diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso (compreso il tempo di infusione) nelle soluzioni elencate al paragrafo 6.6 è stata dimostrata per 48 ore a 23°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura e dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene a bassa densità; contenuto: 50 ml, 100 ml.

Fiala in polietilene a bassa densità; contenuto: 10 ml.

Confezioni: 20x10 ml, 10x50 ml, 10x100 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Paracetamolo B. Braun può essere diluito in soluzioni per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzioni per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%) fino a un rapporto di uno a dieci. Vedere anche paragrafo 4.2. Per il periodo di validità dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Indirizzo:

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen, Germania

Telefono: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

Indirizzo postale:

34209 Melsungen, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconi in LDPE 10x50 ml

A.I.C. n.: 040798011;

Flaconi in LDPE 10x100 ml

A.I.C. n.: 040798023;

Fiale in LDPE 20x10 ml

A.I.C. n.: 040798035.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/10/2012 // ---

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2019