

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Aurobindo 10 mg/ml soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di paracetamolo

Un flaconcino da 100 ml contiene 1000 mg di paracetamolo

Eccipienti: sodio 0,076 mg/ml

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida, leggermente giallognola e priva di particelle.

pH 5,5

Osmolarità 295 mOsm/litro

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracetamolo Aurobindo è indicato per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dal punto di vista clinico dall'urgente necessità di trattare il dolore o l'ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso endovenoso

Il flaconcino da 100 ml è riservato agli adulti, agli adolescenti e ai bambini di peso superiore a 33 kg.

Posologia

Il dosaggio deve basarsi sul peso del paziente (riferirsi alla tabella di seguito riportata).

Peso del paziente	Dose per somministrazioni	Volume per somministrazioni	Massimo volume di paracetamolo, soluzione per infusione (10 mg/ml) per somministrazione e basato sui limiti di peso superiori (ml)***	Dose massima giornaliera**
> 33 kg a ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, non eccedendo i 3 g

Peso del paziente	Dose per somministrazioni	Volume per somministrazioni	Massimo volume di paracetamolo, soluzione per infusione (10 mg/ml) per somministrazioni e basato sui limiti di peso superiori (ml)***	Dose massima giornaliera**
>50 kg con fattori di rischio addizionali per tossicità epatica	1g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg senza fattori di rischio addizionali per tossicità epatica	1 g	100 ml	100 ml	4 g

** Dose massima giornaliera: La dose massima giornaliera, così come indicata nella tabella sopra riportata, è relativa a pazienti che non assumono altri prodotti contenenti paracetamolo e deve essere modificata di conseguenza tenendo conto dell'assunzione di tali prodotti.

***Pazienti con peso inferiore richiedono volumi inferiori.

L'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione deve essere di almeno 4 ore.

L'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione nei pazienti con insufficienza renale grave deve essere di almeno 6 ore.

Non devono essere somministrate più di 4 dosi nell'arco di 24 ore.

Insufficienza renale grave:

in caso di somministrazione del paracetamolo a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), si raccomanda di aumentare l'intervallo minimo tra le singole somministrazioni a 6 ore (vedere paragrafo 5.2).

Negli adulti con insufficienza epatocellulare, alcolismo cronico, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione:

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

Modo di somministrazione:

Prestare attenzione quando viene prescritto e somministrato paracetamolo, soluzione per infusione, per evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml). Questo potrebbe determinare un sovradosaggio accidentale e morte. Assicurarsi che sia comunicata e dispensata la dose corretta. Quando si compilano le prescrizioni riportare la dose totale espressa sia in mg che ml. Assicurarsi che la dose sia misurata e somministrata con precisione.

Il paracetamolo in soluzione si somministra come infusione endovenosa in 15 minuti.

Per estrarre la soluzione, utilizzare un ago da 0,8 mm (21 gauge) e perforare verticalmente il tappo nel punto preciso indicato.

Come per tutte le soluzioni per infusione contenute in flaconcini di vetro, si deve ricordare che uno stretto monitoraggio è richiesto specialmente alla fine dell'infusione, indipendentemente dalla via di somministrazione. Tale monitoraggio alla fine dell'infusione deve essere adottato specialmente nel caso di infusioni attraverso vie centrali, in modo da evitare embolia gassosa.

4.3 Controindicazioni

Paracetamolo Aurobindo è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (profarmaco del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- nei casi di grave insufficienza epatocellulare

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

RISCHIO DI ERRORI DI DOSAGGIO

Fare attenzione ad evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml). Questo potrebbe determinare un sovradosaggio accidentale e morte (vedere paragrafo 4.2).

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente. Si raccomanda l'uso di un adeguato trattamento analgesico per via orale appena questa via di somministrazione sia possibile.

Al fine di evitare il rischio di sovradosaggio, si deve controllare che altri farmaci somministrati non contengano né paracetamolo né propacetamolo.

Dosi più elevate di quelle raccomandate comportano il rischio di gravissimo danno epatico. I segni clinici e i sintomi di danno epatico (incluse epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica) non si osservano in genere prima di due giorni e fino ad un massimo di 4-6 giorni dopo la somministrazione. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato prima possibile (vedere paragrafo 4.9).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) ogni 100 ml, il che significa che è essenzialmente 'privo di sodio'.

Come per tutte le soluzioni per infusione contenute in flaconcini di vetro, è richiesto uno stretto monitoraggio specialmente alla fine dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni di impiego

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela in caso di:

- insufficienza epatocellulare
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina \leq 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico)
- disidratazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Il probenecid causa una riduzione della clearance del paracetamolo di circa due volte, inibendo la sua coniugazione con acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid si deve considerare una riduzione della dose di paracetamolo.
- La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.
- Occorre esercitare cautela in caso di assunzione concomitante di induttori enzimatici (vedere paragrafo 4.9).

- L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori dell'INR. In questo caso, deve essere effettuato un aumentato monitoraggio dei valori di INR durante il periodo di trattamento concomitante e per una settimana dopo la sospensione del trattamento con paracetamolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'esperienza clinica sulla somministrazione endovenosa di paracetamolo è limitata. Tuttavia, i dati epidemiologici sull'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non rivelano effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Dati prospettici sulle gravidanze esposte al sovradosaggio non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazioni.

Non sono stati effettuati, negli animali, studi riproduttivi con la forma endovenosa di paracetamolo. Tuttavia, gli studi con la forma orale non hanno mostrato alcuna malformazione né effetti fetotossici.

Ciononostante, Paracetamolo Aurobindo deve essere utilizzato durante la gravidanza solamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. In questo caso, la posologia e la durata del trattamento raccomandate devono essere strettamente osservate.

Allattamento:

Dopo somministrazione orale, il paracetamolo è escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei bambini in allattamento. Di conseguenza, può essere usato nelle donne che allattano al seno.

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

Il paracetamolo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i farmaci a base di paracetamolo, le reazioni avverse sono rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) o molto rare ($< 1/10.000$). Sono descritte di seguito:

Classificazione per sistemi e organi	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia leucopenia, neutropenia
Patologie cardiache	Ipotensione	
Patologie epatobiliari	Incrementi dei livelli sierici delle transaminasi epatiche	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Reazioni di ipersensibilità

Durante gli studi clinici, sono state segnalate frequenti reazioni avverse alla sede di somministrazione (dolore e sensazione di bruciore).

Sono stati riportati casi molto rari di reazioni di ipersensibilità dalla semplice eruzione cutanea o orticaria allo shock anafilattico, e richiedono l'interruzione del trattamento.

Sono stati riportati casi di eritema, arrossamento, prurito e tachicardia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di reazione cutanea.

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

Esiste il rischio di danno a livello epatico (compresa epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica), in particolare nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, nei casi di alcolismo cronico, nei pazienti con malnutrizione cronica e nei pazienti trattati con induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere letale.

I sintomi si manifestano in genere entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale. In caso di sovradosaggio di paracetamolo sono necessarie misure di emergenza immediate, anche quando non sono presenti sintomi.

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

Misure di emergenza

- Ricovero ospedaliero immediato:
- Prima di iniziare il trattamento, prelevare un campione di sangue per eseguire un dosaggio plasmatico del paracetamolo non appena possibile dopo il sovradosaggio.
- Il trattamento comprende la somministrazione dell'antidoto, N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa o orale, se possibile entro 10 ore. La NAC può tuttavia fornire un certo grado di protezione anche dopo 10 ore, ma in questi casi è necessario un trattamento prolungato.
- Trattamento sintomatico:
- All'inizio del trattamento devono essere eseguite le analisi degli enzimi epatici, da ripetere ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una-due settimane con un **recupero** completo della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi potrebbe essere tuttavia necessario il trapianto di fegato.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici - anilidi **Codice ATC:** N02BE01

Il meccanismo preciso delle proprietà analgesiche e antipiretiche del paracetamolo deve essere ancora stabilito; potrebbe coinvolgere azioni centrali e periferiche.

Il paracetamolo fornisce sollievo dal dolore entro 5-10 minuti dall'inizio della somministrazione. Il picco dell'effetto analgesico si ottiene nell'arco di un'ora e la durata dell'effetto è in genere di 4-6 ore.

Il paracetamolo abbassa la febbre entro 30 minuti dall'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 singola somministrazione e dopo somministrazioni ripetute nell'arco di 24 ore.

La biodisponibilità del paracetamolo dopo l'infusione di 500 mg e di 1 g 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}) del paracetamolo osservata al termine di un'infusione endovenosa di 500 mg e 1 g somministrata nell'arco di 15 minuti, è rispettivamente di circa 15 µg/ml e 30 µg/ml.

Distribuzione:

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

Il paracetamolo non si lega ampiamente alle proteine plasmatiche.

Dopo l'infusione di 1 g di paracetamolo, si sono osservate concentrazioni significative del farmaco (circa 1,5 µg/ml) nel liquido cerebrospinale al e dopo il 20° minuto successivo all'infusione.

Metabolismo:

Il paracetamolo viene metabolizzato prevalentemente a livello epatico seguendo due vie metaboliche epatiche principali: coniugazione all'acido glucuronico e coniugazione all'acido solforico. La seconda via si satura rapidamente a dosi che superano quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) viene metabolizzata dal citocromo P450 in un prodotto intermedio reattivo (N-acetil-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutatione ridotto ed eliminato nelle urine dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Tuttavia, in caso di sovradosaggio massiccio, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

Eliminazione:

I metaboliti del paracetamolo vengono escreti prevalentemente nelle urine. Il 90% della dose somministrata viene escretata entro 24 ore, prevalentemente come glucuronide (60-80%) e coniugati solfati (20-30%). Meno del 5% viene eliminato immodificato. L'emivita plasmatica è di 2,7 ore e la clearance corporea totale è di 18 l/ora.

Neonati, prima infanzia e bambini:

I parametri farmacocinetici del paracetamolo, osservati nella prima infanzia e nei bambini, sono simili a quelli osservati negli adulti, fatta eccezione per l'emivita plasmatica che è leggermente più breve (da 1,5 a 2 ore) che negli adulti. Nei neonati, l'emivita plasmatica è più lunga che nella prima infanzia, ovvero circa 3,5 ore. Nei neonati, nella prima infanzia e nei bambini di età fino a 10 anni vengono escrete quantità significativamente inferiori di glucuronide e maggiori di coniugati solfati che negli adulti.

Tabella - Valori farmacocinetici correlati all'età (clearance standardizzata, *CL_{std}/F_{orale} (l.h⁻¹ 70 kg⁻¹))

Età	Peso (kg)	CL _{std} /F _{orale} (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 settimane di età postconcezionale	3,3	5,9
3 mesi di età postnatale	6	8,8
6 mesi di età postnatale	7,5	11,1
1 anno di età postnatale	10	13,6
2 anni di età postnatale	12	15,6
5 anni di età postnatale	20	16,3
8 anni di età postnatale	25	16,3

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

Particolari gruppi di pazienti:

Insufficienza renale:

Nei casi di grave compromissione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), l'eliminazione del paracetamolo è leggermente ritardata e l'emivita di eliminazione varia da 2 a 5,3 ore. Per il glucuronide e i coniugati solfati, la velocità di eliminazione è 3 volte più lenta nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti sani. Pertanto, si raccomanda, quando si somministra paracetamolo a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), di aumentare fino a 6 ore l'intervallo minimo tra ogni somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Soggetti anziani:

La farmacocinetica e il metabolismo del paracetamolo non vengono modificati nei soggetti anziani. Non è richiesto l'aggiustamento della dose in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo oltre alle informazioni incluse negli altri paragrafi dell' RCP.

Gli studi sulla tolleranza locale del paracetamolo in ratti e conigli hanno mostrato una buona tollerabilità. È stata verificata assenza di ipersensibilità ritardata da contatto nelle cavie.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato diidrato

Acido cloridrico al 37% (per la correzione del pH)

Mannitolo

Sodio Idrossido al 4% (per la correzione del pH)

Acqua per soluzioni iniettabili

Cisteina cloridrato monoidrato

6.2 Incompatibilità

Questa medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 2 anni.

Dal punto di vista microbiologico a meno che il metodo di apertura garantisca contro il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso di uso non immediato, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non refrigerare o congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo II da 100 ml, chiuso con un tappo in gomma bromobutilica e sigillato con una ghiera flip-off in alluminio.

Confezioni: 1 flaconcino, 10 (10x1) o 12 (12 x 1) flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Prima dell'uso, il prodotto deve essere controllato visivamente per qualunque particella e alterazione del colore.

Per uso singolo.

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.R.L. – Via S. Giuseppe 102 – 21047 Saronno (Varese)

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

10mg/ml soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 100 ml – AIC n. 039798018

10mg/ml soluzione per infusione 12 (12x1) flaconcini in vetro da 100 ml – AIC n. 039798020

10mg/ml soluzione per infusione 10 (10X1) flaconcini in vetro da 100 ml – AIC n.039798032

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 1810/2010 del 16 Luglio 2010 - Suppl. N. 178 del 04/08/2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO