

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni sacca da 100 ml di soluzione per infusione contiene 1000 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti: 250 mg/100 ml di sodio.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastra.

pH: 4,5 – 6,0 durante il periodo di validità

Osmolarità: approssimativamente 290 mOsmol/l

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione 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

Per uso endovenoso.

La sacca da 100 ml è riservata agli adulti, agli adolescenti ed ai bambini di peso superiore a 33 kg.

Posologia:

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

Peso del paziente	Dose per somministrazione	Volume per somministrazione	Volume massimo di <i>Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione per somministrazione basato sui limiti di peso superiori del gruppo (ml)**</i>	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
> 50 kg con fattori di rischio addizionali per tossicità epatica	1 g	100 ml	100 ml	3g

> 50 kg senza fattori di rischio addizionali per tossicità epatica	1 g	100 ml	100 ml	4g
--	-----	--------	--------	----

*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 nelle 24 ore.

Insufficienza renale grave:

Si raccomanda di aumentare l'intervallo minimo tra due somministrazioni a 6 ore (vedere paragrafo 5.2) quando il paracetamolo viene somministrato a pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).

Pazienti 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:

Per evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml), che potrebbero determinare sovradosaggio accidentale e morte, bisogna prestare attenzione quando viene prescritto e somministrato *Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione*. Assicurarsi che sia comunicata e dispensata la dose corretta. Includere nelle prescrizioni sia la dose totale in mg sia quella in volume. Assicurarsi che la dose sia misurata e somministrata con precisione.

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

4.3 Controindicazioni

Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione è controindicato:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

RISCHIO DI ERRORI TERAPEUTICI

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 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 controlli che altri farmaci somministrati non contengano né paracetamolo né propacetamolo.

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

Precauzioni di impiego

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in caso di:

- insufficienza epatocellulare,
- insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2),
- alcolismo cronico,
- malnutrizione cronica (bassa riserva di glutazione epatico),
- disidratazione.

Questo medicinale contiene approssimativamente 10,9 mmol (oppure 250 mg) di sodio ogni 100 ml di *Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione*. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

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 l'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 dei valori di INR. In questo caso, deve essere effettuato un monitoraggio maggiore 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.

Nonostante questo *Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione* deve essere impiegato 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 *Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione* può essere usato nelle donne che allattano al seno.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Come per tutti i farmaci a base di paracetamolo, le reazioni avverse sono rare ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto rare ($< 1/10.000$) e sono di seguito descritte:

Organi e sistemi	Raro $> 1/10.000$, $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache	Ipotensione	
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli di transaminasi epatiche	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

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

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

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

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 epatico (incluse epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica), specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici.

In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale.

Il sovradosaggio, 7,5 g o più di paracetamolo in singola somministrazione negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo in singola somministrazione nei bambini, causa citolisi epatica, che verosimilmente induce una necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma e alla morte.

Contemporaneamente, si osservano livelli aumentati di transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina che possono mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione.

Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo due giorni e raggiungono il massimo da 4 a 6 giorni dopo.

Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento e prima possibile dopo il sovradosaggio, prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo.
- Il trattamento include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile prima della 10^a ora. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 10 ore, ma in questi casi occorre prolungare il trattamento.
- Trattamento sintomatico.
- Devono essere effettuati test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI ANALGESICI E ANTIPIRETTICI,

Codice ATC: N02BE01

Il meccanismo esatto con cui si esplica la proprietà analgesica e antipiretica del paracetamolo è ancora da stabilire; può coinvolgere azioni centrali e periferiche.

L'azione analgesica del paracetamolo inizia dopo 5-10 minuti dall'inizio della somministrazione. Il picco dell'effetto analgesico si ottiene in 1 ora e la durata di quest'effetto è di norma da 4 a 6 ore.

Il paracetamolo riduce la febbre in 30 minuti dall'inizio della somministrazione, con una durata dell'effetto antipiretico di almeno 6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti:

Assorbimento:

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

La biodisponibilità del paracetamolo dopo infusione di 500 mg e 1 g di paracetamolo è simile a quella osservata dopo l'infusione di 1 g e 2 g di propacetamolo (corrispondente, rispettivamente, a 500 mg e 1 g di paracetamolo). La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del paracetamolo osservata alla fine di una infusione endovenosa di 500 mg e 1 g di paracetamolo in 15 minuti è, rispettivamente, di circa 15 µg/ml e 30 µg/ml.

Distribuzione:

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

Il paracetamolo non si lega ampiamente alle proteine plasmatiche.

A seguito dell'infusione di 1 g di paracetamolo, sono state osservate significative concentrazioni di paracetamolo (circa 1,5 µg/ml) nel liquido cefalo-rachidiano dopo 20 minuti dall'infusione.

Metabolismo:

Il paracetamolo è metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due vie epatiche maggiori: coniugazione con acido glucuronico e coniugazione con acido solforico. Quest'ultima via viene rapidamente saturata a dosaggi che superino le dosi terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) è metabolizzata dal citocromo P450 in un intermedio reattivo (N-acetil benzochinone imina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutatone ridotto ed eliminato nelle urine dopo coniugazione con cisteina e acido mercapturico.

Tuttavia, nei sovradosaggi massicci, la quantità di questo metabolita tossico è aumentata.

Eliminazione:

I metaboliti del paracetamolo sono escreti principalmente nelle urine. Il 90% della dose somministrata è escreto in 24 ore, per lo più in forma glucuronata (60-80%) e solfoconiugata (20-30%). Meno del 5% è eliminato in forma immodificata.

L'emivita plasmatica è di 2,7 ore e la clearance totale corporea è di 18 l/h.

Neonati a termine, prima infanzia e bambini:

I parametri farmacocinetici del paracetamolo osservati nella prima infanzia e nei bambini sono simili a quelli osservati negli adulti, ad eccezione dell'emivita plasmatica che è leggermente inferiore (1,5-2 ore) rispetto agli 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 fino a 10 anni si osserva un'escrezione significativamente inferiore di coniugati glucuronici e maggiore di solfoconiugati rispetto agli adulti.

Tabella: i valori farmacocinetici correlati all'età (clearance standardizzata, CL_{std}/F_{os} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$) sono riportati di seguito:*

Età	Peso (kg)	CL_{std}/F_{os} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 settimane di gravidanza	3,3	5,9
3 mesi	6	8,8
6 mesi	7,5	11,1
1 anno	10	13,6
2 anni	12	15,6
5 anni	20	16,3
8 anni	25	16,3

* CL_{std} è la popolazione stimata per CL

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

In casi di grave danno renale (clearance della creatinina tra 10 e 30 ml/min), l'eliminazione di paracetamolo è leggermente ritardata, con un'emivita di eliminazione compresa tra 2 e 5,3 ore. Per i coniugati glucuronici e i solfoconiugati, la velocità di eliminazione è 3 volte più lenta nei soggetti con grave danno renale rispetto a soggetti sani. Perciò si raccomanda di aumentare l'intervallo minimo tra due somministrazioni a 6 ore quando il paracetamolo viene somministrato a pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Soggetti anziani

La farmacocinetica e il metabolismo del paracetamolo non sono modificati nei soggetti anziani. Non si richiede un aggiustamento posologico in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi speciali per l'uomo oltre le informazioni incluse in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Studi di tolleranza locale con paracetamolo nei ratti e nei conigli hanno dimostrato una buona tollerabilità.

Nelle cavie è stata testata l'assenza di ipersensibilità ritardata da contatto.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex

Edetato bisodico

Sodio cloruro

Sodio fosfato monobasico diidrato (regolazione del pH, E339)

Sodio fosfato bibasico diidrato (regolazione del pH, E339)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Exopon 10 mg/ml soluzione per infusione non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C senza sovrainballo.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non refrigerare o congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacche in polipropilene da 100 ml, dotate di una porta di infusione, consistente in un tubo in copolimero a blocchi di poliolefina/stirene. Il tubo è sigillato con un tappo in gomma di clorobutile e una ghiera in alluminio.

Le sacche sono racchiuse in un sovrainballo in foglio di alluminio, film metallizzato o film di polietilene multistrato.

Confezioni da 1, 10, 20 e 50 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione. Solo monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Potrebbe esserci umidità tra la sacca e il contenitore esterno, dovuta al processo di sterilizzazione. Ciò non influenza la qualità della soluzione.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1,

GR-145 64 Kifissia

Grecia

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

043471010 - "10 Mg/MI Soluzione Per Infusione" 10 Sacche in PP da 100 MI

043471022 - "10 Mg/MI Soluzione Per Infusione" 20 Sacche in PP da 100 MI

043471034 - "10 Mg/MI Soluzione Per Infusione" 50 Sacche in PP da 100 MI

043471046 - "10 Mg/MI Soluzione per Infusione" 1 Sacca in PP da 100 MI

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO