

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional 10 mg/ml Soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg di paracetamolo.

Un flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di paracetamolo.

Un flaconcino da 100 ml contiene 1.000 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti: Sodio 0,076 mg/ml

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

La soluzione è chiara, leggermente giallastra e priva di particelle.

pH 5,5

Osmolarità 295 mOsm/litro

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- trattamento a breve termine di dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico

- trattamento a breve termine della febbre quando la somministrazione per via endovenosa sia dal punto di vista clinico giustificata 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

Il flaconcino da 50 ml è riservato ai neonati a termine, alla prima infanzia, e ai bambini con peso inferiore a 33 Kg.

Il flaconcino da 100 ml è riservato ad adulti, adolescenti e bambini con peso superiore a 33 Kg.

Posologia:

La dose dipende dal peso del paziente (vedere la tabella di seguito riportata)

Peso del paziente	Dose per somministrazioni	Volume per somministrazioni	Massimo volume di Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional 10mg/ml per somministrazione basato sui limiti di peso superiori del gruppo (ml) ***	Massima dose giornaliera**
≤ 10 kg*	7.5 mg/kg	0.75 ml/kg	7.5 ml	30 mg/kg
>10 kg to ≤ 33 kg	15 mg/kg	1.5 ml/kg	49.5 ml	60mg/kg - non eccedendo i 2g
>33 kg to ≤ 50 kg	15 mg/kg	1.5 ml/kg	75 ml	60mg/kg - non eccedendo i 3g
> 50 kg con fattori di rischio per epatotossicità	1g	100 ml	100 ml	3g
> 50 kg con nessun rischio di epatotossicità	1g	100 ml	100 ml	4g

* Neonati pre-termine: non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia per i neonati pre-termine (vedere paragrafo 5.2).

****Massima dose giornaliera:** la massima dose giornaliera, come rappresentato nella tabella di cui sopra, è per pazienti che non assumono altri medicinali contenenti paracetamolo, questa dovrebbe essere adattata in caso di concomitante uso di medicinali contenenti paracetamolo.

*** **Per pazienti che pesano meno si utilizzeranno volumi minori**

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 da dare in 24 ore.

Anziani:

Non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale grave:

In caso di somministrazione del paracetamolo a pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), si raccomanda di ridurre il dosaggio e

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 epatica), disidratazione:

la dose massima giornaliera non deve superare i 3.000 mg (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:

Fare particolare attenzione quando si prescrive o si somministra Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional, evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml), che potrebbero portare a sovradosaggio accidentale e morte. Fare attenzione che sia prescritta e somministrata la giusta dose. La prescrizione deve includere sia la dose totale in mg, sia la dose totale espressa in volume.

Fare particolare attenzione ed assicurarsi che la dose sia misurata e somministrata accuratamente.

La soluzione di paracetamolo si somministra come infusione endovenosa in 15 minuti.

Pazienti di peso \leq 10 kg

- Il flaconcino di vetro di Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional non deve essere appeso come nel caso di un'infusione a causa del piccolo volume del prodotto medicinale da somministrare in questa popolazione.
- Il volume da somministrare deve essere prelevato dal flaconcino e diluito fino a 10 volte (un volume di Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional in 9 volumi del diluente) in una soluzione di sodio cloruro 0.9% o in una soluzione di glucosio 5% e somministrato in 15 minuti.
- Deve essere usata una siringa da 5 o 10 ml per misurare la dose appropriata per il peso del bambino ed il volume desiderato. In ogni caso, non si deve mai superare 7.5 ml per dose.
- L'utilizzatore deve far riferimento al foglio illustrativo per le istruzioni sul dosaggio.

Per i flaconcini da 50 ml e 100 ml: per prelevare la soluzione usare un ago da 0.8 mm (21 gauge) e perforare verticalmente il tappo nel punto preciso indicato.

Per i flaconcini da 50 ml:

Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional in flaconcino da 50 ml può anche essere diluito in una soluzione di sodio cloruro 0.9% o in una soluzione di glucosio 5% fino a 1:10 (un volume di Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional in nove volumi di diluente). In questo caso, utilizzare la soluzione diluita entro un'ora dalla preparazione (incluso il tempo necessario per l'infusione).

Per i flaconcini da 50 ml e 100 ml: come per tutte le soluzioni per infusione presentate in flaconcino di vetro, bisogna ricordare che è necessario uno stretto monitoraggio specialmente al termine dell'infusione, indipendentemente dalla via di somministrazione. Il monitoraggio al termine dell'infusione si applica particolarmente per le infusioni attraverso vie centrali, per evitare embolia gassosa.

Prima della somministrazione, il prodotto deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle o variazione di colore. Solo per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Per le istruzioni sulle precauzioni particolari da adottare per lo smaltimento del prodotto, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (profarmaco del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- In caso di grave insufficienza epatocellulare

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

RISCHIO DI ERRORI TERAPEUTICI

Evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml), che potrebbero portare a sovradosaggio accidentale e morte (vedi paragrafo 4.2)

Un uso prolungato o frequente è sconsigliato. Si raccomanda l'uso di un trattamento analgesico orale appropriato, appena questa via di somministrazione sia possibile.

Per evitare il rischio di sovradosaggio, è necessario controllare che nessun altro medicinale somministrato contenga paracetamolo o propacetamolo.

Dosaggi più elevati rispetto a quelli raccomandati comportano il rischio di danno epatico molto grave. I segni clinici e i sintomi di danno epatico (inclusi epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica) generalmente non compaiono prima di 2 giorni, fino a un massimo di 4-6 giorni, dopo la somministrazione. Il trattamento con l'antidoto deve essere effettuato appena possibile (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere usato 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
- denutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico)
- disidratazione

Come per tutte le soluzioni per infusione presentate in flaconcino di vetro, è necessario uno stretto monitoraggio specialmente al termine dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

Questo prodotto medicinale contiene meno di 23 mg di sodio (1 mmol) per 100 ml, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Il probenecid causa una riduzione della clearance del paracetamolo di circa 2 volte attraverso l'inibizione della sua coniugazione con l'acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid, si deve considerare una riduzione della dose del paracetamolo.
- La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.
- Si deve usare 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 portare a delle leggere variazioni dei valori INR. In questo caso, deve essere condotto uno stretto monitoraggio dei valori di INR durante il periodo di uso concomitante, e per una settimana dopo l'interruzione 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 indicano assenza di effetti indesiderati in 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 via orale non hanno mostrato alcuna malformazione o effetti fetotossici.

Ciò nonostante, Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional deve essere usato 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. Conseguentemente, Paracetamolo Pharma Bavaria Internacional 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, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Come tutti i farmaci a base di paracetamolo, le reazioni avverse sono rare (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) o molto rare ($<1/10.000$). Sono descritte di seguito:

<i>Classificazione sistemica organica</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazione avversa</i>
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Molto raro	Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia
Patologie cardiache	Raro	Ipotensione
Patologie epatobiliari	Raro	Livelli aumentati delle transaminasi epatiche
Patologie sistemiche e problemi al sito di somministrazione	Raro Molto raro	Malessere Reazione di ipersensibilità
Patologie della pelle e del tessuto	Molto raro	Reazioni gravi della pelle

sottocutaneo		
--------------	--	--

Sono stati riportati casi frequenti di reazioni avverse al sito di iniezione durante le sperimentazioni cliniche (dolore e sensazione di bruciore).

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

Sono stati riportati casi di eritema, rossore 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Esiste un rischio di danno epatico (incluso 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, in pazienti con malnutrizione cronica e in pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente compaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, aspetto pallido e dolore addominale. Sono necessarie immediate misure di emergenza in caso di sovradosaggio di paracetamolo, anche quando non sia presente alcun sintomo.

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

Contemporaneamente, si osserva un aumento nei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato-deidrogenasi e della bilirubina, insieme a una diminuzione dei livelli di protrombina che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. I segni clinici di danno epatico si manifestano inizialmente di solito dopo due giorni, con un picco massimo dopo 4 - 6 giorni.

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 comprende la somministrazione dell'antidoto, N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa o orale, possibilmente prima della decima ora. NAC può dare, tuttavia, un certo grado di protezione anche dopo 10 ore, ma in questi casi occorre somministrare un trattamento prolungato.

Trattamento sintomatico:

Gli esami epatici devono essere effettuati all'inizio del trattamento e ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane, con una completa ripresa della normale funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, Altri analgesici e antipiretici – anilidi.

Codice ATC: N02BE01

Il meccanismo esatto delle proprietà analgesiche ed antipiretiche del paracetamolo deve essere ancora stabilito; può coinvolgere azioni centrali e periferiche.

Il paracetamolo fornisce l'inizio della risoluzione del dolore da 5 a 10 minuti dopo l'inizio della somministrazione. Il picco dell'effetto analgesico si ottiene in un'ora e questo effetto di norma dura da 4 a 6 ore.

Il paracetamolo riduce la febbre entro 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 è simile a quella osservata dopo l'infusione di 1 e 2 g di propacetamolo (contenente, rispettivamente, 500 mg e 1 g di paracetamolo). La concentrazione plasmatica massima (Cmax) del paracetamolo osservata alla fine di un'infusione endovenosa di 500 mg e 1 g di 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 cerebrospinale a 20 minuti dall'infusione e dopo.

Biotrasformazione:

Il paracetamolo è metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due vie epatiche maggiori: coniugazione con acido glucuronico e coniugazione con acido solforico. Quest'ultima via è 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 detossificata dal glutatione ridotto ed eliminata 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 escreta entro 24 ore, per lo più in forma coniugata glucuronidata (60-80 %) e solfatata (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.

Popolazione pediatrica

Neonati, prima infanzia e bambini:

I parametri farmacocinetici del paracetamolo osservati nella prima infanzia e nei bambini sono simili a quelli osservati negli adulti, a eccezione dell'emivita plasmatica che è leggermente inferiore (1,5-2 ore) rispetto agli adulti. Nei neonati, l'emivita plasmatica è più lunga che in età

infantile, cioè circa 3,5 ore. Nei neonati, nella prima infanzia e nei bambini fino a 10 anni si osserva un'escrezione significativamente inferiore di glucuroconiugati e maggiore di solfoconiugati rispetto agli adulti.

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

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

*CL_{std} è la popolazione stimata per CL

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

Anziani:

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi speciali per l'uomo oltre le informazioni incluse in altre sezioni del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Studi su tolleranza locale di paracetamolo nei ratti e nei conigli hanno mostrato buona tollerabilità. Nelle cavie è stata testata l'assenza di ipersensibilità da contatto ritardata.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cisteina cloridrato monoidrato

Disodio fosfato diidrato

Acido cloridrico, 37 % (per correzione del pH)

Mannitolo

Sodio idrossido, 4 % (per correzione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 2 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore.

Utilizzare immediatamente dopo l'apertura.

Flaconcino da 50 ml: se diluito in sodio cloruro 0.9% o glucosio 5%, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se non è usata immediatamente, la soluzione non deve, comunque, essere conservata per più di un'ora (incluso il tempo di infusione).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non vi sono particolari condizioni di conservazione.. Conservare il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo II da 50 ml o da 100 ml, chiuso con un tappo in gomma bromobutile e sigillato con cappuccio "flip-off" in alluminio.

Dimensioni della confezione:

50 ml: 10x1 flaconcini

100 ml: 1 flaconcino, 10x1 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La soluzione non utilizzata deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal Unip. LDA

Rua do Monte Leite, 498 - 1ºDto

2765-496 Estoril - Portugal

Tel/fax: + 351 214 682 905

e-mail: info@pharma-bavaria.com

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

AIC n. 041600014 10 mg/ml soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 100ml

AIC n. 041600026 10 mg/ml soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 100ml

AIC n. 041600038 10 mg/ml soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 50 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo: xxxxxx

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

XXXXXX