

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Baxter Holding BV 10 mg/mL soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg di paracetamolo.

Ogni sacca da 100 ml contiene 1000 mg di paracetamolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è chiara, da incolore a lievemente giallastra e priva di particelle visibili.

pH: 5,0-6,5

Osmolalità da 270 a 310 mOsm/kg

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracetamolo Baxter Holding BV 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.

Questo medicinale è indicato in adulti, adolescenti e bambini di peso superiore a 33 kg.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Questo medicinale è limitato ad adulti, adolescenti e bambini di peso superiore a 33 kg.

#### Posologia:

Il dosaggio è stabilito in base al peso del paziente (fare riferimento alla tabella relativa alla posologia riportata di seguito)

Peso del paziente	Dose per somministrazione	Volume per somministrazione	Volume massimo di Paracetamolo Baxter Holding BV (10 mg/ml) per somministrazione in base al limite superiore di peso del gruppo (ml)**	Dose massima giornaliera *
>33 kg a ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg senza superare 3 g
>50 kg con fattori di rischio aggiuntivi per epatotossicità	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg senza fattori di rischio aggiuntivi per epatotossicità	1 g	100 ml	100 ml	4 g

\* **Dose massima giornaliera:** la dose massima giornaliera riportata nella tabella sopra è relativa a pazienti che non assumono altri prodotti contenenti paracetamolo, e deve essere modificata di conseguenza tenendo in considerazione tali prodotti.

\*\* Pazienti di peso inferiore richiederanno volumi minori.

Agenzia Italiana del Farmaco

L'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione deve essere di almeno 4 ore. Non devono essere somministrate più di 4 dosi nelle 24 ore.

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

Compromissione renale:

In pazienti con compromissione renale, l'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione deve essere modificato in base al seguente programma:

Clearance della creatinina	Intervallo tra le dosi
≥50 ml/min	4 ore
10-50 ml/min	6 ore
<10 ml/min	8 ore

Insufficienza epatica

Nei pazienti con malattia epatica attiva cronica o compensata, insufficienza epatocellulare, alcolismo cronico, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, sindrome di Gilbert, peso inferiore a 50 kg: la dose massima giornaliera non deve superare i 3 g (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti Anziani

Non è richiesto generalmente alcun aggiustamento posologico nei pazienti geriatrici.

#### **Modo di somministrazione:**

Fare attenzione nella prescrizione e somministrazione di questo medicinale per evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml), che possono provocare sovradosaggio accidentale e morte. Assicurarsi che sia comunicata e somministrata la dose appropriata. Includere nella prescrizione sia la dose totale in mg sia la dose totale in volume.

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

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al propacetamolo cloridrato (profarmaco del paracetamolo)
- 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), che possono provocare 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).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per sacca, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Il paracetamolo può indurre reazioni cutanee gravi. I pazienti devono essere informati in merito ai segni di reazioni cutanee gravi e l'utilizzo del farmaco deve essere sospeso alla prima comparsa di eruzione cutanea o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità

### Precauzioni d'impiego

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in caso di:

- insufficienza epatocellulare, sindrome di Gilbert,
- compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2),
- alcolismo cronico,
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico),
- disidratazione.
- In pazienti affetti da deficit genetico di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (favismo), l'insorgenza di anemia emolitica è possibile a causa del ridotto apporto di glutazione a seguito della somministrazione del paracetamolo.

#### 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 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 l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Gravidanza:**

L'esperienza clinica sulla somministrazione endovenosa di paracetamolo è limitata.

Non sono stati effettuati, negli animali, studi riproduttivi con la forma endovenosa di paracetamolo.

Tuttavia, un ampio numero di dati relativi all'uso orale in donne in gravidanza non indica né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Gli studi epidemiologici sul neurosviluppo in bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario, 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, il paracetamolo è escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei bambini in allattamento.

Di conseguenza, questo medicinale 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 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 $<1/10\ 000$
Generale	Malessere	Reazione da ipersensibilità
Patologie vascolari	Ipotensione	
Patologie del fegato	Aumento dei livelli di transaminasi epatiche	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia e neutropenia.

Durante gli studi clinici, sono state segnalate frequenti reazioni avverse alla sede di somministrazione (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, rossore, prurito e tachicardia.

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

#### 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Esiste il rischio di lesione del fegato (incluse epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica), specialmente nei soggetti anziani, nei bambini, nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevono induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente compaiono 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 probabilmente 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 delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione.

I sintomi clinici di danno del fegato 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, preferibilmente prima della 10a 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 dei 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 del fegato.



## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici e antipiretici, codice ATC: N02BE01.

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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.

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 e 2 g di propacetamolo (corrispondente, rispettivamente, a 500 mg e 1 g di paracetamolo). La concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) 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 mcg/ml e 30 mcg/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 (circa 1,5 mcg/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); 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 escreto in 24 ore, per lo più in forma glucuronidata (60-80%) e sulfoconiugata (20-30%). Meno del 5% è eliminato in forma immodificata. L'emivita plasmatica è di 2,7 ore e la clearance corporea totale è di 18 l/h.

## Neonati, 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 in età infantile, 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 sulfoconiugati 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 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<sub>std</sub> è la popolazione stimata per CL

### ***Popolazioni speciali***

#### **Compromissione renale**

In casi di grave compromissione 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 glucuroconiugati e i sulfoniugati, la velocità di eliminazione è 3 volte più lenta nei soggetti con grave compromissione 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 compromissione renale (clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min) (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

## **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 particolari 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 mostrato buona tollerabilità. Nelle cavie è stata testata l'assenza di ipersensibilità ritardata da contatto.

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**

L-cisteina cloridrato monoidrato (E920)

Sodio fosfato dibasico diidrato (E339)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E507)

Mannitolo (E421)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH) (E524)

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Dopo l'apertura dell'involucro esterno, il farmaco deve essere usato immediatamente.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.

Conservare il confezionamento primario nell'involucro esterno.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

100 ml di soluzione contenuta in sacche di plastica polietilenica/poliammidica/polipropilenica (Viaflo) da 100 mL, dotate di un port fittizio in polietilene non accessibile e un port per somministrazione in polietilene con copertura trasparente/in foglio di alluminio.

Dimensioni della confezione: confezione da 40 sacche.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima della somministrazione, il prodotto deve essere controllato visivamente per qualunque particella e alterazione del colore. Esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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**

Baxter Holding BV  
Kobaltweg 49  
3542 CE Utrecht  
Paesi Bassi

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

049557010 - "10 mg/ml Soluzione Per Infusione" 40 Sacche Viaflo da 100 ml

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**