

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HYGIGAL 10 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un (1) ml di soluzione contiene 10 mg di paracetamolo.

Un flacone da 100 ml contiene 1000 mg di paracetamolo.

Eccipienti: 0,07 mg/ml di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è chiara e lievemente giallastra.

Osmolarità teorica 305 mOsm/l

pH 5.0-6.0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hygigal è indicato:

- per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico
- 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.

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

Posologia

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

Peso del paziente	Dose per somministrazione	Volume per somministrazione	Volume massimo di Hygigal (10 mg/mL) per somministrazione e 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	1g	100 mL	100 mL	3 g
> 50 kg senza fattori di rischio aggiuntivi per epatotossicità	1g	100 mL	100 mL	4 g

** Pazienti di peso inferiore richiederanno volumi minori.

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

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

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

Grave insufficienza renale

Insufficienza renale grave: in caso di somministrazione del paracetamolo a pazienti con grave compromissione della funzione 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).

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

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

Fare attenzione nella prescrizione e somministrazione di Hygigal per evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra (mg) e millilitri (mL), che possono provocare overdose accidentale e morte. Assicurarsi che sia comunicata e dispensata 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.

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 contenute in flacone di vetro, si deve ricordare che è richiesto uno stretto monitoraggio specialmente alla fine dell'infusione, indipendentemente dalla via di somministrazione. Tale monitoraggio alla fine della perfusione deve essere adottato specialmente nel caso di infusioni attraverso vie centrali, in modo da evitare embolismo gassoso.

4.3 Controindicazioni

Hygigal 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), che possono provocare overdose 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 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 millimole di sodio (23 mg) ogni 100 ml di Hygigal, il che significa che è essenzialmente privo di sodio.

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).

Precauzioni d'impiego

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in caso di:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 la sospensione del trattamento con paracetamolo.

4.6 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, Hygigal 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, Hygigal 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 ($>1/10000$, $<1/1000$) o molto rare ($<1/10000$), e sono di seguito descritte:

Organi e sistemi	Raro ($>1/10000$, $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10000$)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache e patologie vascolari	Ipotensione	
Patologie epatobiliari	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, 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

Sintomi

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

Trattamento

- Ricovero ospedaliero immediato
- 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 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 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 epatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI ANALGESICI E ANTIPIRETICI, 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 di Hygigal 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.

Hygigal 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 Hygigal 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_{max}) del paracetamolo osservata alla fine di una infusione di endovenosa di 500 mg e 1 g di Hygigal 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 (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 detossificata dal glutathione ridotto ed eliminata nelle urine dopo coniugazione con cisteina e acido mercaptourico. 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 glucoronidata (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 totale corporea è di 18 l/h.

Popolazioni speciali

Insufficienza 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 sulfoconiugati, 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 ≤ 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 speciali per l'uomo oltre le informazioni incluse in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cisteina cloridrato monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acido cloridrico 1N
Mannitolo
Sodio idrossido 1N
Acqua per preparazioni iniettabili.
Azoto

6.2 Incompatibilità

Hygigal non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura non 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 sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 ml di soluzione sono contenuti in flacone di vetro di tipo II con tappo in gomma bromo butilica e chiusura in alluminio con disco in plastica
Confezione da 1 flaconcino.
Confezione da 20 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzare un ago da 0,8 mm e perforare verticalmente il tappo nel punto preciso indicato.

Prima dell'uso, il prodotto deve essere controllato visivamente per qualunque particella e alterazione del colore. Non riutilizzare. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

La soluzione diluita deve essere ispezionata visivamente e non deve essere utilizzata in presenza di opalescenza, particelle visibili o precipitati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.- Via Cassia Nord 351
Monteroni D'Arbia - 53014 - Siena

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044837 019- "10 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 ml
044837 021- "10 mg/ml soluzione per infusione" 20 flaconcini in vetro da 100 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco