

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 250 mg granulato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 250 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti:

Una bustina contiene: sorbitolo (E420) 600,575 mg, saccarosio 0,1 mg, glicole propilenico 1,075 mg e sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato

Granulato bianco o quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

TACHIPIRINA OROSOLUBILE è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi dipendono dal peso corporeo e dall'età. Una singola dose va dai 10 ai 15 mg/kg di peso corporeo fino a un massimo di 60 – 75 mg/kg per la dose totale giornaliera.

L'intervallo di tempo tra le singole dosi dipende dai sintomi e dalla dose massima giornaliera. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustine da 250 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose massima giornaliera [bustine]
17 – 25 kg (4 – 8 anni)	250 mg paracetamolo (1 bustina)	1000 mg paracetamolo (4 bustine)

#### Modo di somministrazione

Solo per uso orale. Il granulato va assunto ponendolo direttamente sulla lingua e deve essere deglutito senza acqua. TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere assunto a stomaco pieno.

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

##### Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min.), va rispettato un intervallo di tempo tra le somministrazioni di almeno 8 ore.

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può abbassare la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti, l'intervallo di tempo tra due dosi deve essere di almeno 8 ore. Non deve essere superata la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e bambini di età superiore ai 12 anni: la dose abituale è 500 – 1000 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose non deve essere ripetuta prima di quattro ore.-

Insufficienza renale

La dose deve essere ridotta in caso di insufficienza renale.

Filtrazione glomerulare	Dose
10 – 50 ml/min.	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min.	500 mg ogni 8 ore

La dose efficace giornaliera deve essere considerata, senza eccedere i 60 mg/kg/giorno (senza eccedere i 3 g/giorno), nelle situazioni seguenti:

Adulti di peso inferiore a 50 kg

Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico

Disidratazione

Malnutrizione cronica

Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di somministrazione.

**La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni. Ai bambini di età maggiore (4 – 12 anni) si possono somministrare 250 – 500 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 4 dosi nell'arco di 24 ore.**

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave disfunzione epatica (Child-Pugh > 9).

- grave insufficienza renale o epatica (Child-Pugh >9)
- epatite acuta
- trattamento concomitante con prodotti medicinali che influenzano le funzioni epatiche
- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- anemia emolitica
- abuso di alcol
- grave anemia emolitica

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio, occorre verificare che gli eventuali altri farmaci assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo deve essere somministrato con particolare cautela nei seguenti casi:

- insufficienza epatocellulare (Child-Pugh < 9)
- abuso cronico di alcol
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min. [vedere paragrafo 4.2])
- sindrome di Gilbert (ittero familiare non emolitico).

In presenza di febbre alta o segni di infezione secondaria o se i sintomi persistono per oltre 3 giorni, occorre consultare il medico.

In generale, i medicinali contenenti paracetamolo possono essere assunti solo per pochi giorni e a basse dosi senza aver consultato il medico o il dentista.

In caso di uso scorretto prolungato di analgesici a dosi elevate, possono verificarsi episodi di cefalea che non dovrebbero essere trattati con dosi più elevate di farmaco.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, specialmente di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare una lesione renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'uso prolungato o frequente è sconsigliato. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In tal caso, il paziente non perde conoscenza, tuttavia occorre consultare immediatamente un medico. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione a un altro antipiretico non è giustificata tranne che in caso di inefficacia.

L'interruzione improvvisa dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto, a dosi elevate, può provocare cefalea, spossatezza, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da astinenza si risolvono entro qualche giorno. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Occorre prestare attenzione in caso di assunzione di paracetamolo in associazione agli induttori del citocromo CYP3A4 o all'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali la rifampicina, la cimetidina e gli antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital e la carbamazepina.

Occorre prestare attenzione quando si somministra il paracetamolo a pazienti affetti da insufficienza renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min., vedere paragrafo 4.2) o insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con il paracetamolo.

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei pazienti affetti da epatopatia alcolica non cirrotica. Occorre prestare attenzione in caso di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso, la dose giornaliera non deve eccedere i 2 grammi.

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria

TACHIPIRINA OROSOLUBILE contiene:

- **sorbitolo**: questo medicinale contiene 600,575 mg di sorbitolo per bustina. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale;

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

- **saccarosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;
- **glicole propilenico:** questo medicinale contiene 1,075 mg di propilene glicole per bustina. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati;
- **sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè "essenzialmente senza sodio".

In presenza di febbre alta o di segni di infezione secondaria o di persistenza dei sintomi oltre i 3 giorni, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Le dosi superiori a quanto raccomandato implicano il rischio di gravissima lesione epatica. Deve essere somministrato appena possibile il trattamento con l'antidoto (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di disidratazione e malnutrizione cronica.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, determinando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti che assumono in concomitanza il probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il metabolismo del paracetamolo è aumentato nei pazienti che assumono medicinali che inducono gli enzimi, quali la rifampicina e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone). Alcune segnalazioni isolate descrivono epatotossicità imprevista nei pazienti che assumevano medicinali induttori enzimatici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) accresce la tendenza alla neutropenia. Pertanto, la co-somministrazione di questo farmaco insieme all'AZT deve avvenire esclusivamente su consiglio del medico.

L'assunzione concomitante di farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, accelera l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

L'assunzione concomitante di farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo e, pertanto, non può essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per periodi superiori a una settimana aumenta l'effetto degli anticoagulanti, in particolare il warfarin. Pertanto, la somministrazione di paracetamolo a lungo termine nei pazienti trattati con anticoagulanti deve avvenire soltanto sotto la supervisione del medico. L'assunzione occasionale del paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti sui test di laboratorio

Il paracetamolo può interferire con le determinazioni dell'uricemia che utilizzano l'acido fosfotungstico e con quelle della glicemia che utilizzano la reazione glucosio-ossidasi-perossidasi. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione del paracetamolo in caso di trattamento concomitante con il probenecid.

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici dell'acido acetilsalicilico e del cloramfenicolo.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

### Allattamento

Dopo assunzione orale, il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei neonati allattati al seno. Durante l'allattamento possono essere utilizzate dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Viene usata la classificazione MedDRA per sistemi/organi con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Raro</i>	anemia, anemie non emolitiche e depressione midollare, trombocitopenie
<b>Patologie vascolari:</b>	
<i>Raro</i>	edema
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Raro</i>	condizioni del pancreas esocrino, pancreatite acuta e cronica, emorragie gastrointestinali, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Raro</i>	insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Raro</i>	condizioni allergiche, reazione anafilattica, allergie a cibi, additivi alimentari, farmaci ed altri prodotti chimici
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Raro</i>	orticarie, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema
<i>Molto raro</i>	Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi
<b>Patologie renali e urinarie</b>	

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
Raro	nefropatie, nefropatie e disordini tubulari

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

Gli effetti nefrotossici sono infrequenti e non sono stati segnalati in associazione alle dosi terapeutiche, tranne che dopo una somministrazione prolungata.

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 un rischio di avvelenamento, specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, in caso di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 10 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 150 mg/kg di peso corporeo in una singola dose nei bambini, causa la necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può condurre al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osserva l'aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, unitamente all'aumento dei livelli di protrombina che può apparire 12 – 48 ore dopo la somministrazione.

Procedura di emergenza:

Ricovero immediato in ospedale

Prelievo di campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo

Lavanda gastrica

Somministrazione EV (o orale se possibile) dell'antidoto N-acetilcisteina appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio

Implementare il trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo potrebbe agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e, in misura minore, mediante un'azione periferica bloccando la generazione degli impulsi dolorosi. Anche l'azione periferica potrebbe essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi e delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente, il paracetamolo produce l'azione antipiretica agendo a livello centrale sul centro di termoregolazione ipotalamico per produrre una vasodilatazione periferica, che determina un aumento del flusso ematico attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è rapido e completo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono 30 – 60 minuti dopo l'ingestione.

### Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo per la concentrazione massima, 0,5 – 2 ore; concentrazioni plasmatiche massime, 5 – 20 microgrammi (µg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo per l'effetto massimo, 1 – 3 ore; durata d'azione, 3 – 4 ore.

### Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due importanti vie metaboliche: la coniugazione con l'acido glucuronico e la coniugazione con l'acido solforico. La seconda via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, conduce alla formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutatione ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, in caso di grave intossicazione, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

### Eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, principalmente in forma glucuroconiugata (dal 60 all'80%) e solfoconiugata (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

### Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei relativi metaboliti viene ritardata.

Soggetti anziani: la capacità di coniugazione rimane invariata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli esperimenti sugli animali relativi alla tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo in ratti e topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni delle conte ematiche, degenerazione del fegato e del parenchima renale e necrosi. Le cause di tali alterazioni sono state attribuite da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo.

Studi approfonditi non hanno evidenziato un rischio genotossico significativo del paracetamolo alle dosi terapeutiche, ossia non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti oncogeni significativi a dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Studi sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità riproduttiva.

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**

Sorbitolo

Talco

Butile metacrilato copolimero basico

Magnesio ossido leggero

Carmellosa sodica

Sucralosio

Magnesio stearato (Ph.Eur.)

Ipromellosa

Acido stearico

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E 171)

Simeticone

Aroma di fragola (contiene maltodestrina, gomma arabica (E414), sostanze aromatizzanti naturali e/o identiche a quelle naturali, glicole propilenico (E1520), triacetina (E1518), maltolo (E636))

Aroma di vaniglia (contiene maltodestrina, sostanze aromatizzanti naturali e/o identiche a quelle naturali, glicole propilenico (E1520), saccarosio)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Bustine di alluminio. Confezioni da 10 o 20 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – ACRAF SpA – Viale Amelia 70, 00181 Roma (Italia)

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 250 mg granulato, 10 bustine AIC n. 040313013

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 250 mg granulato, 20 bustine AIC n. 040313025

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

Data della prima Autorizzazione: 28/04/2011

Data del rinnovo dell'Autorizzazione: 21/09/2015

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



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto cappuccino

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti:

Una bustina contiene sorbitolo (E420) 810,30 mg e sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato

Granulato bianco o quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

TACHIPIRINA OROSOLUBILE è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi dipendono dal peso corporeo e dall'età. Una singola dose va dai 10 ai 15 mg/kg di peso corporeo fino a un massimo di 60 – 75 mg/kg per la dose totale giornaliera.

L'intervallo di tempo tra le singole dosi dipende dai sintomi e dalla dose massima giornaliera. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustine da 500 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose massima giornaliera [bustine]
26 – 40 kg (8 – 12 anni)	500 mg paracetamolo (1 bustina)	1500 mg paracetamolo (3 bustine)
> 40 kg (bambini oltre i 12 anni e adulti)	500 – 1000 mg paracetamolo (1 – 2 bustine)	3000 mg paracetamolo (6 bustine da 500 mg)

### Modo di somministrazione

Solo per uso orale. Il granulato va assunto ponendolo direttamente sulla lingua e deve essere deglutito senza acqua. TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere assunto a stomaco pieno.

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

##### Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min.), va rispettato un intervallo di tempo tra le somministrazioni di almeno 8 ore.

##### Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può abbassare la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti, l'intervallo di tempo tra due dosi deve essere di almeno 8 ore. Non deve essere superata la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

##### Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

##### Bambini e adolescenti di peso ridotto

Paracetamolo 500 mg bustine

Paracetamolo 500 mg bustine non è adatto ai bambini di età inferiore agli 8 anni e di peso corporeo inferiore a 26 kg. Per questo gruppo di pazienti, sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

##### Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e bambini di età superiore ai 12 anni: la dose abituale è 500 – 1000 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose non deve essere ripetuta prima di quattro ore.

##### Insufficienza renale

La dose deve essere ridotta in caso di insufficienza renale.

Filtrazione glomerulare	Dose
10 – 50 ml/min.	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min.	500 mg ogni 8 ore

La dose efficace giornaliera deve essere considerata, senza eccedere i 60 mg/kg/giorno (senza eccedere i 3 g/giorno), nelle situazioni seguenti:

Adulti di peso inferiore a 50 kg

Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico

Disidratazione

Malnutrizione cronica

Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di somministrazione.

**La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni. Ai bambini di età maggiore (4 – 12 anni) si possono somministrare 250 – 500 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 4 dosi nell'arco di 24 ore.**

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- grave insufficienza renale

- abuso di alcol

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio, occorre verificare che gli eventuali altri farmaci assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6- fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, abuso cronico di alcol, grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min. [vedere paragrafo 4.2]).

In presenza di febbre alta o segni di infezione secondaria o se i sintomi persistono per oltre 3 giorni, occorre consultare il medico.

In generale, i medicinali contenenti paracetamolo possono essere assunti solo per pochi giorni e a basse dosi senza aver consultato il medico o il dentista.

In caso di uso scorretto prolungato di analgesici a dosi elevate, possono verificarsi episodi di cefalea che non dovrebbero essere trattati con dosi più elevate di farmaco.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, specialmente di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare una lesione renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'uso prolungato o frequente è sconsigliato. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In tal caso, il paziente non perde conoscenza, tuttavia occorre consultare immediatamente un medico. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione a un altro antipiretico non è giustificata tranne che in caso di inefficacia.

L'interruzione improvvisa dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto, a dosi elevate, può provocare cefalea, spossatezza, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da astinenza si risolvono entro qualche giorno. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Occorre prestare attenzione in caso di assunzione di paracetamolo in associazione agli induttori del citocromo CYP3A4 o all'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali la rifampicina, la cimetidina e gli antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital e la carbamazepina.

Occorre prestare attenzione quando si somministra il paracetamolo a pazienti affetti da insufficienza renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min., vedere paragrafo 4.2).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con il paracetamolo.

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei pazienti affetti da epatopatia alcolica non cirrotica. Occorre prestare attenzione in caso di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso, la dose giornaliera non deve eccedere i 2 grammi.

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria

TACHIPIRINA OROSOLUBILE contiene:

- **sorbitolo**: questo medicinale contiene 810,30 mg di sorbitolo per bustina. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale;

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

- **sodio**: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè "essenzialmente senza sodio".

In presenza di febbre alta o di segni di infezione secondaria o di persistenza dei sintomi oltre i 3 giorni, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Le dosi superiori a quanto raccomandato implicano il rischio di gravissima lesione epatica. Deve essere somministrato appena possibile il trattamento con l'antidoto (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di disidratazione e malnutrizione cronica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, determinando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti che assumono in concomitanza il probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il metabolismo del paracetamolo è aumentato nei pazienti che assumono medicinali che inducono gli enzimi, quali la rifampicina e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone). Alcune segnalazioni isolate descrivono epatotossicità imprevista nei pazienti che assumevano medicinali induttori enzimatici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) accresce la tendenza alla neutropenia. Pertanto, la co-somministrazione di questo farmaco insieme all'AZT deve avvenire esclusivamente su consiglio del medico.

L'assunzione concomitante di farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, accelera l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

L'assunzione concomitante di farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo e, pertanto, non può essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per periodi superiori a una settimana aumenta l'effetto degli anticoagulanti, in particolare il warfarin. Pertanto, la somministrazione di paracetamolo a lungo termine nei pazienti trattati con anticoagulanti deve avvenire soltanto sotto la supervisione del medico. L'assunzione occasionale del paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### **Effetti sui test di laboratorio**

Il paracetamolo può interferire con le determinazioni dell'uricemia che utilizzano l'acido fosfotungstico e con quelle della glicemia che utilizzano la reazione glucosio-ossidasi-perossidasi. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione del paracetamolo in caso di trattamento concomitante con il probenecid.

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici dell'acido acetilsalicilico e del cloramfenicolo.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né

fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

#### Allattamento

Dopo assunzione orale, il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei neonati allattati al seno. Durante l'allattamento possono essere utilizzate dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.9 Effetti indesiderati

Viene usata la classificazione MedDRA per sistemi/organi con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Raro</i>	anemia, anemie non emolitiche e depressione midollare; trombocitopenie
<b>Patologie vascolari:</b>	
<i>Raro</i>	edema
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Raro</i>	condizioni del pancreas esocrino, pancreatite acuta e cronica, emorragie gastrointestinali, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Raro</i>	insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Raro</i>	condizioni allergiche, reazione anafilattica, allergie a cibi, additivi alimentari, farmaci ed altri prodotti chimici
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Raro</i>	orticarie, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema
<i>Molto raro</i>	Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Raro</i>	nefropatie, nefropatie e disordini tubulari

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

Gli effetti nefrotossici sono infrequenti e non sono stati segnalati in associazione alle dosi terapeutiche, tranne che dopo una somministrazione prolungata.

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 un rischio di avvelenamento, specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, in caso di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 10 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 150 mg/kg di peso corporeo in una singola dose nei bambini, causa la necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può condurre al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osserva l'aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, unitamente all'aumento dei livelli di protrombina che può apparire 12 – 48 ore dopo la somministrazione.

Procedura di emergenza:

Ricovero immediato in ospedale

Prelievo di campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo

Lavanda gastrica

Somministrazione EV (o orale se possibile) dell'antidoto N-acetilcisteina appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio

Implementare il trattamento sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo potrebbe agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e, in misura minore, mediante un'azione periferica bloccando la generazione degli impulsi dolorosi. Anche l'azione periferica potrebbe essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi e delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente, il paracetamolo produce l'azione antipiretica agendo a livello centrale sul centro di termoregolazione ipotalamico per produrre una vasodilatazione periferica, che determina un aumento del flusso ematico attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è rapido e completo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono 30 – 60 minuti dopo l'ingestione.

## Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo per la concentrazione massima, 0,5 – 2 ore; concentrazioni plasmatiche massime, 5 – 20 microgrammi ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (con dosi fino a 50 mg); tempo per l'effetto massimo, 1 – 3 ore; durata d'azione, 3 – 4 ore.

## Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due importanti vie metaboliche: la coniugazione con l'acido glucuronico e la coniugazione con l'acido solforico. La seconda via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, conduce alla formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutatone ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, in caso di grave intossicazione, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

## Eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, principalmente in forma glucuroconiugata (dal 60 all'80%) e solfoconiugata (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

## Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei relativi metaboliti viene ritardata.

Soggetti anziani: la capacità di coniugazione rimane invariata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli esperimenti sugli animali relativi alla tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo in ratti e topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni delle conte ematiche, degenerazione del fegato e del parenchima renale e necrosi. Le cause di tali alterazioni sono state attribuite da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo.

Studi approfonditi non hanno evidenziato un rischio genotossico significativo del paracetamolo alle dosi terapeutiche, ossia non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti oncogeni significativi a dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Studi sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità riproduttiva.

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**

Sorbitolo

Talco

Butile metacrilato copolimero basico

Magnesio ossido leggero

Ipromellosa

Carmellosa sodica

Acido stearico

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato (Ph.Eur.)

Titanio diossido (E 171)

Sucralosio

Simeticone

Aroma di cappuccino (contiene maltodestrina, gomma arabica (E414), sostanze aromatizzanti naturali e/o identiche a quelle naturali, triacetina (E1518), N,2,3-trimetil-2-(propan-2-il) butanamide)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

## **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine di alluminio. Confezione da 10, 12, 16 o 20 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – ACRAF SpA – Viale Amelia 70, 00181 Roma (Italia)

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto cappuccino, 10 bustine AIC n. 040313114

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto cappuccino, 12 bustine AIC n. 040313126

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto cappuccino, 16 bustine AIC n. 040313138

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto cappuccino, 20 bustine AIC n. 040313140

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

Data della prima Autorizzazione: 28/04/2011

Data del rinnovo dell'Autorizzazione: 21/09/2015

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



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto fragola-vaniglia

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti:

Una bustina contiene: sorbitolo (E420) 801,30 mg, saccarosio 0,14 mg, glicole propilenico 1,315 mg e sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato

Granulato bianco o quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

TACHIPIRINA OROSOLUBILE è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi dipendono dal peso corporeo e dall'età. Una singola dose va dai 10 ai 15 mg/kg di peso corporeo fino a un massimo di 60 – 75 mg/kg per la dose totale giornaliera.

L'intervallo di tempo tra le singole dosi dipende dai sintomi e dalla dose massima giornaliera. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustine da 500 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose massima giornaliera [bustine]
---------------------	------------------------	------------------------------------

26 – 40 kg (8 – 12 anni)	500 mg paracetamolo (1 bustina)	1500 mg paracetamolo (3 bustine)
> 40 kg (bambini oltre i 12 anni e adulti)	500 – 1000 mg paracetamolo (1 – 2 bustine)	3000 mg paracetamolo (6 bustine da 500 mg)

#### Modo di somministrazione

Solo per uso orale. Il granulato va assunto ponendolo direttamente sulla lingua e deve essere deglutito senza acqua. TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere assunto a stomaco pieno.

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

##### Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min.), va rispettato un intervallo di tempo tra le somministrazioni di almeno 8 ore.

##### Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può abbassare la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti, l'intervallo di tempo tra due dosi deve essere di almeno 8 ore. Non deve essere superata la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

##### Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

##### Bambini e adolescenti di peso ridotto

Paracetamolo 500 mg bustine

Paracetamolo 500 mg bustine non è adatto ai bambini di età inferiore agli 8 anni e di peso corporeo inferiore a 26 kg. Per questo gruppo di pazienti, sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

##### Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e bambini di età superiore ai 12 anni: la dose abituale è 500 – 1000 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose non deve essere ripetuta prima di quattro ore.-

##### Insufficienza renale

La dose deve essere ridotta in caso di insufficienza renale.

Filtrazione glomerulare	Dose
10 – 50 ml/min.	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min.	500 mg ogni 8 ore

La dose efficace giornaliera deve essere considerata, senza eccedere i 60 mg/kg/giorno (senza eccedere i 3 g/giorno), nelle situazioni seguenti:

Adulti di peso inferiore a 50 kg

Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico

Disidratazione

Malnutrizione cronica

Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di somministrazione.

**La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni. Ai bambini di età maggiore (4 – 12 anni) si possono somministrare 250 – 500 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 4 dosi nell'arco di 24 ore.**

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- grave insufficienza renale
- abuso di alcol

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Per evitare il rischio di sovradosaggio, occorre verificare che gli eventuali altri farmaci assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6- fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, abuso cronico di alcol, grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min. [vedere paragrafo 4.2]).

In presenza di febbre alta o segni di infezione secondaria o se i sintomi persistono per oltre 3 giorni, occorre consultare il medico.

In generale, i medicinali contenenti paracetamolo possono essere assunti solo per pochi giorni e a basse dosi senza aver consultato il medico o il dentista.

In caso di uso scorretto prolungato di analgesici a dosi elevate, possono verificarsi episodi di cefalea che non dovrebbero essere trattati con dosi più elevate di farmaco.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, specialmente di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare una lesione renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'uso prolungato o frequente è sconsigliato. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In tal caso, il paziente non perde conoscenza, tuttavia occorre consultare immediatamente un medico. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione a un altro antipiretico non è giustificata tranne che in caso di inefficacia.

L'interruzione improvvisa dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto, a dosi elevate, può provocare cefalea, spossatezza, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da astinenza si risolvono entro qualche giorno. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Occorre prestare attenzione in caso di assunzione di paracetamolo in associazione agli induttori del citocromo CYP3A4 o all'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali la rifampicina, la cimetidina e gli antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital e la carbamazepina.

Occorre prestare attenzione quando si somministra il paracetamolo a pazienti affetti da insufficienza renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min., vedere paragrafo 4.2).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con il paracetamolo.

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei pazienti affetti da epatopatia alcolica non cirrotica. Occorre prestare attenzione in caso di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso, la dose giornaliera non deve eccedere i 2 grammi.

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutatone (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di

paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria

TACHIPIRINA OROSOLUBILE contiene:

- **sorbitolo**: questo medicinale contiene 801,30 mg di sorbitolo per bustina. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale;

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

- **saccarosio** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;

- **glicole propilenico**: questo medicinale contiene 1,315 mg di propilene glicole per bustina. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati;

- **sodio**: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè "essenzialmente senza sodio".

In presenza di febbre alta o di segni di infezione secondaria o di persistenza dei sintomi oltre i 3 giorni, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Le dosi superiori a quanto raccomandato implicano il rischio di gravissima lesione epatica. Deve essere somministrato appena possibile il trattamento con l'antidoto (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di disidratazione e malnutrizione cronica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, determinando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti che assumono in concomitanza il probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il metabolismo del paracetamolo è aumentato nei pazienti che assumono medicinali che inducono gli enzimi, quali la rifampicina e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone). Alcune segnalazioni isolate descrivono epatotossicità imprevista nei pazienti che assumevano medicinali che inducono enzimi.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) accresce la tendenza alla neutropenia. Pertanto, la co-somministrazione di questo farmaco insieme all'AZT deve avvenire esclusivamente su consiglio del medico.

L'assunzione concomitante di farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, accelera l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

L'assunzione concomitante di farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo e, pertanto, non può essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per periodi superiori a una settimana aumenta l'effetto degli anticoagulanti, in particolare il warfarin. Pertanto, la somministrazione di paracetamolo a lungo termine nei pazienti trattati con anticoagulanti deve avvenire soltanto sotto la supervisione del medico. L'assunzione occasionale del paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti sui test di laboratorio

Il paracetamolo può interferire con le determinazioni dell'uricemia che utilizzano l'acido fosfotungstico e con quelle della glicemia che utilizzano la reazione glucosio-ossidasi-perossidasi. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione del paracetamolo in caso di trattamento concomitante con il probenecid.

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici dell'acido acetilsalicilico e del cloramfenicolo.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

##### Allattamento

Dopo assunzione orale, il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei neonati allattati al seno. Durante l'allattamento possono essere utilizzate dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.10 Effetti indesiderati

Viene usata la classificazione MedDRA per sistemi/organi con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Raro</i>	anemia, anemie non emolitiche e depressione midollare; trombocitopenie
<b>Patologie vascolari:</b>	
<i>Raro</i>	edema
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Raro</i>	condizioni del pancreas esocrino, pancreatite acuta e cronica, emorragie gastrointestinali, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Raro</i>	insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Raro</i>	condizioni allergiche, reazione anafilattica, allergie a cibi, additivi alimentari, farmaci ed altri prodotti chimici
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Raro</i>	orticarie, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema
<i>Molto raro</i>	Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Raro</i>	nefropatie, nefropatie e disordini tubulari

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

Gli effetti nefrotossici sono infrequenti e non sono stati segnalati in associazione alle dosi terapeutiche, tranne che dopo una somministrazione prolungata.

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 un rischio di avvelenamento, specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, in caso di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 10 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 150 mg/kg di peso corporeo in una singola dose nei bambini, causa la necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può condurre al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osserva l'aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, unitamente all'aumento dei livelli di protrombina che può apparire 12 – 48 ore dopo la somministrazione.

Procedura di emergenza:

Ricovero immediato in ospedale

Prelievo di campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo

Lavanda gastrica

Somministrazione EV (o orale se possibile) dell'antidoto N-acetilcisteina appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio

Implementare il trattamento sintomatico.

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo potrebbe agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e, in misura minore, mediante un'azione periferica bloccando la generazione degli impulsi dolorosi. Anche l'azione periferica potrebbe essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi e delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente, il paracetamolo produce l'azione antipiretica agendo a livello centrale sul centro di termoregolazione ipotalamico per produrre una vasodilatazione periferica, che determina un aumento del flusso ematico attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è rapido e completo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono 30 – 60 minuti dopo l'ingestione.

### Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo per la concentrazione massima, 0,5 – 2 ore; concentrazioni plasmatiche massime, 5 – 20 microgrammi ( $\mu\text{g}$ )/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo per l'effetto massimo, 1 – 3 ore; durata d'azione, 3 – 4 ore.

### Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due importanti vie metaboliche: la coniugazione con l'acido glucuronico e la coniugazione con l'acido solforico. La seconda via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, conduce alla formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutatione ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, in caso di grave intossicazione, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

### Eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, principalmente in forma glucuroconiugata (dal 60 all'80%) e solfoconiugata (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

### Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei relativi metaboliti viene ritardata.

Soggetti anziani: la capacità di coniugazione rimane invariata.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli esperimenti sugli animali relativi alla tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo in ratti e topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni delle conte ematiche, degenerazione del fegato e del parenchima renale e necrosi. Le cause di tali alterazioni sono state attribuite da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo.

Studi approfonditi non hanno evidenziato un rischio genotossico significativo del paracetamolo alle dosi terapeutiche, ossia non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti oncogeni significativi a dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Studi sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità riproduttiva.

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**

Sorbitolo  
Talco  
Butile metacrilato copolimero basico  
Magnesio ossido leggero  
Ipromellosa  
Carmellosa sodica  
Acido stearico  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato (Ph.Eur.)  
Titanio diossido (E 171)  
Sucralosio  
Simeticone  
N,2,3-trimetil-2-(propan-2-il) butanamide  
Aroma di fragola (contiene maltodestrina, gomma arabica (E414), sostanze aromatizzanti naturali e/o identiche a quelle naturali, glicole propilenico (E1520), triacetina (E1518), maltolo (E636))  
Aroma di vaniglia (contiene maltodestrina, sostanze aromatizzanti naturali e/o identiche a quelle naturali, glicole propilenico (E1520), saccarosio)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.7 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine di alluminio. Confezioni da 10, 12, 16 o 20 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – ACRAF SpA – Viale Amelia 70, 00181 Roma (Italia)

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto fragola-vaniglia, 10 bustine AIC n. 040313037

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto fragola-vaniglia, 12 bustine AIC n. 040313049

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto fragola-vaniglia, 16 bustine AIC n. 040313052

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 500 mg granulato gusto fragola-vaniglia, 20 bustine AIC n. 040313064

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

Data della prima Autorizzazione: 28/04/2011

Data del rinnovo dell'Autorizzazione: 21/09/2015



## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 1000 mg granulato

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 1000 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti:

Una bustina contiene sorbitolo (E420) 805,80 mg e sodio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato

Granulato bianco o quasi bianco.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

TACHIPIRINA OROSOLUBILE si usa per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi dipendono dal peso corporeo e dall'età. Una singola dose va dai 10 ai 15 mg/kg di peso corporeo fino a un massimo di 60 – 75 mg/kg per la dose totale giornaliera.

L'intervallo di tempo tra le singole dosi dipende dai sintomi e dalla dose massima giornaliera. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustine da 1000 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose massima giornaliera [bustine]
> 40 kg (bambini oltre i 12 anni e adulti)	1000 mg paracetamolo (1 bustina)	3000 mg paracetamolo (3 bustine da 1000 mg)

#### Modo di somministrazione

Solo per uso orale. Il granulato va assunto ponendolo direttamente sulla lingua e deve essere deglutito senza acqua. TACHIPIRINA OROSOLUBILE non deve essere assunto a stomaco pieno.

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

##### Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min.), va rispettato un intervallo di tempo tra le somministrazioni di almeno 8 ore.

##### Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può abbassare la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti, l'intervallo di tempo tra due dosi deve essere di almeno 8 ore. Non deve essere superata la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

##### Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

##### Bambini e adolescenti di peso ridotto

Paracetamolo 1000 mg bustine

Paracetamolo 1000 mg bustine non è adatto ai bambini di età inferiore ai 12 anni e di peso corporeo inferiore a 40 kg. Per questo gruppo di pazienti, sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

##### Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e bambini di età superiore ai 12 anni: la dose abituale è 500 – 1000 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose non deve essere ripetuta prima di quattro ore.-

##### Insufficienza renale

La dose deve essere ridotta in caso di insufficienza renale.

Filtrazione glomerulare	Dose
10 – 50 ml/min.	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min.	500 mg ogni 8 ore

La dose efficace giornaliera deve essere considerata, senza eccedere 60 mg/kg/giorno (senza eccedere i 3 g/giorno), nelle situazioni seguenti:

Adulti di peso inferiore a 50 kg

Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico

Disidratazione

Malnutrizione cronica

Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di somministrazione.

**La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni. Ai bambini di età maggiore (4 – 12 anni) si possono somministrare 250 – 500 mg ogni 4 – 6 ore fino a un massimo di 4 dosi nell'arco di 24 ore.**

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- grave insufficienza renale
- abuso di alcol

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio, occorre verificare che gli eventuali altri farmaci assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, abuso cronico di alcol, grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min. [vedere paragrafo 4.2]).

In presenza di febbre alta o segni di infezione secondaria o se i sintomi persistono per oltre 3 giorni, occorre consultare il medico.

In generale, i medicinali contenenti paracetamolo possono essere assunti solo per pochi giorni e a basse dosi senza aver consultato il medico o il dentista.

In caso di uso scorretto prolungato di analgesici a dosi elevate, possono verificarsi episodi di cefalea che non dovrebbero essere trattati con dosi più elevate di farmaco.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, specialmente di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare una lesione renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'uso prolungato o frequente è sconsigliato. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In tal caso, il paziente non perde conoscenza, tuttavia occorre consultare immediatamente un medico. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione a un altro antipiretico non è giustificata tranne che in caso di inefficacia.

L'interruzione improvvisa dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto a dosi elevate può provocare cefalea, spossatezza, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da astinenza si risolvono entro qualche giorno. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Occorre prestare attenzione in caso di assunzione di paracetamolo in associazione agli induttori del citocromo CYP3A4 o all'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali la rifampicina, la cimetidina e gli antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital e la carbamazepina.

Occorre prestare attenzione quando si somministra il paracetamolo a pazienti affetti da insufficienza renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min., vedere paragrafo 4.2).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con il paracetamolo.

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei pazienti affetti da epatopatia alcolica non cirrotica. Occorre prestare attenzione in caso di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso, la dose giornaliera non deve eccedere i 2 grammi.

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutatione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria

TACHIPIRINA OROSOLUBILE contiene:

- **sorbitolo:** questo medicinale contiene 805,80 mg di sorbitolo per bustina. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale;

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

- **sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè "essenzialmente senza sodio".

In presenza di febbre alta o di segni di infezione secondaria o di persistenza dei sintomi oltre i 3 giorni, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Le dosi superiori a quanto raccomandato implicano il rischio di gravissima lesione epatica. Deve essere somministrato appena possibile il trattamento con l'antidoto (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di disidratazione e malnutrizione cronica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, determinando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti che assumono in concomitanza il probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il metabolismo del paracetamolo è aumentato nei pazienti che assumono medicinali che inducono gli enzimi, quali la rifampicina e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone). Alcune segnalazioni isolate descrivono epatotossicità imprevista nei pazienti che assumevano medicinali induttori enzimatici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) accresce la tendenza alla neutropenia. Pertanto, la co-somministrazione di questo farmaco insieme all'AZT deve avvenire esclusivamente su consiglio del medico.

L'assunzione concomitante di farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, accelera l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

L'assunzione concomitante di farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo e, pertanto, non può essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per periodi superiori a una settimana aumenta l'effetto degli anticoagulanti, in particolare il warfarin. Pertanto, la somministrazione di paracetamolo a lungo termine nei pazienti trattati con anticoagulanti deve avvenire soltanto sotto la supervisione del medico. L'assunzione occasionale del paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sui test di laboratorio

Il paracetamolo può interferire con le determinazioni dell'uricemia che utilizzano l'acido fosfotungstico e con quelle della glicemia che utilizzano la reazione glucosio-ossidasi-perossidasi. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione del paracetamolo in caso di trattamento concomitante con il probenecid.

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici dell'acido acetilsalicilico e del cloramfenicolo.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

##### Allattamento

Dopo assunzione orale, il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei neonati allattati al seno. Durante l'allattamento possono essere utilizzate dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

##### 4.11 Effetti indesiderati

Viene usata la classificazione MedDRA per sistemi/organi con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Raro</i>	anemia, anemie non emolitiche e depressione midollare; trombocitopenie
<b>Patologie vascolari:</b>	
<i>Raro</i>	edema
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Raro</i>	condizioni del pancreas esocrino, pancreatite acuta e cronica, emorragie gastrointestinali, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Raro</i>	insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Raro</i>	condizioni allergiche, reazione anafilattica, allergie a cibi, additivi alimentari, farmaci ed altri prodotti chimici
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	

SOC/FREQUENZA	Reazioni avverse
<i>Raro</i>	orticarie, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema
<i>Molto raro</i>	Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Raro</i>	nefropatie, nefropatie e disordini tubulari

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

Gli effetti nefrotossici sono infrequenti e non sono stati segnalati in associazione alle dosi terapeutiche, tranne che dopo una somministrazione prolungata.

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 un rischio di avvelenamento, specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, in caso di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 10 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 150 mg/kg di peso corporeo in una singola dose nei bambini, causa la necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può condurre al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osserva l'aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, unitamente all'aumento dei livelli di protrombina che può apparire 12 – 48 ore dopo la somministrazione.

Procedura di emergenza:

Ricovero immediato in ospedale

Prelievo di campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo

Lavanda gastrica

Somministrazione EV (o orale se possibile) dell'antidoto N-acetilcisteina appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio

Implementare il trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo potrebbe agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e, in misura minore, mediante un'azione periferica bloccando la generazione degli impulsi dolorosi. Anche l'azione periferica potrebbe essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi e delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente, il paracetamolo produce l'azione antipiretica agendo a livello centrale sul centro di termoregolazione ipotalamico per produrre una vasodilatazione periferica, che determina un aumento del flusso ematico attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è rapido e completo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono 30 – 60 minuti dopo l'ingestione.

### Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo per la concentrazione massima, 0,5 – 2 ore; concentrazioni plasmatiche massime, 5 – 20 microgrammi (µg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo per l'effetto massimo, 1 – 3 ore; durata d'azione, 3 – 4 ore.

### Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due importanti vie metaboliche: la coniugazione con l'acido glucuronico e la coniugazione con l'acido solforico. La seconda via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, conduce alla formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutatione ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, in caso di grave intossicazione, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

### Eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, principalmente in forma glucuroconiugata (dal 60 all'80%) e solfoconiugata (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

### Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei relativi metaboliti viene ritardata.

Soggetti anziani: la capacità di coniugazione rimane invariata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli esperimenti sugli animali relativi alla tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo in ratti e topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni delle conte ematiche, degenerazione del fegato e del parenchima renale e necrosi. Le cause di tali alterazioni sono state attribuite da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo.

Studi approfonditi non hanno evidenziato un rischio genotossico significativo del paracetamolo alle dosi terapeutiche, ossia non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti oncogeni significativi a dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Studi sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità riproduttiva.

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**

Sorbitolo

Talco

Butile metacrilato copolimero basico  
Ipromellosa  
Magnesio ossido leggero  
Acido stearico  
Carmellosa sodica  
Sodio laurilsolfato  
Titanio diossido (E 171)  
Sucralosio  
Magnesio stearato (Ph.Eur.)  
Simeticone  
Aroma di cappuccino (contiene maltodestrina, gomma arabica (E414), sostanze aromatizzanti naturali e/o identiche a quelle naturali, triacetina (E1518), N,2,3-trimetil-2-(propan-2-il) butanamide)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

## **6.8 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine di alluminio. Confezioni da 10, 12, 16 e 20 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – ACRAF SpA – Viale Amelia 70, 00181 Roma (Italia)

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

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 1000 mg granulato, 10 bustine AIC n. 040313076

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 1000 mg granulato, 12 bustine AIC n. 040313088

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 1000 mg granulato, 16 bustine AIC n. 040313090

TACHIPIRINA OROSOLUBILE 1000 mg granulato, 20 bustine AIC n. 040313102

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

Data della prima Autorizzazione: 28/04/2011

Data del rinnovo dell'Autorizzazione: 21/09/2015

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