

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Minofen Febbre e Dolore Bambini 250 mg supposte.

Minofen Febbre e Dolore Prima infanzia 125 mg supposte.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Minofen Febbre e Dolore Bambini 250 mg supposte

Una supposta contiene: paracetamolo 250 mg.

Minofen Febbre e Dolore Prima infanzia 125 mg supposte

Una supposta contiene: paracetamolo 125 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Minofen Febbre e Dolore è indicato nel trattamento del dolore lieve o moderato e/o in caso di febbre.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento.

Minofen Febbre e Dolore non deve essere assunto per più di tre giorni senza consultare il medico. La dose massima giornaliera non deve essere superata.

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: 1 supposta 250 mg 2-3 volte al giorno.

Bambini di età compresa tra 1 e 6 anni: 1/2-1 supposta 250 mg (1-2 supposte 125 mg) 2-3 volte al giorno.

Bambini di età inferiore ad un anno: 1 supposta 125 mg 2-3 volte al giorno.

Le supposte possono essere somministrate a intervalli di 6-8 ore come prescritto.

Al di sotto dei tre mesi, in caso di ittero, è opportuno ridurre la dose singola.

Disfunzione epatica e lieve disfunzione renale

Dosi ridotte e/o intervalli fra le dosi più lunghi sono richiesti nei pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa e nei pazienti con sindrome di Gilbert.

Grave insufficienza renale

Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (clearance creatinina <10 ml/min), l'intervallo fra le dosi deve essere almeno di 8 ore.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti ed in generale agli antinfiammatori non steroidei.

I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti affetti da grave anemia emolitica.

Grave insufficienza epatocellulare (Child-Pugh C)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per la presenza di paracetamolo somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica. Usare con cautela nei soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. Durante il trattamento con paracetamolo, prima di assumere qualsiasi altro farmaco, controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5 “Interazioni”.

Minofen Febbre e Dolore deve essere impiegato con cautela nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche (dovute ad es. ad alcolismo o epatiti) e renali e affetti dalla sindrome di Gilbert, nei pazienti con insufficienza epatocellulare (Child-Pugh A/B).

In tali condizioni Minofen Febbre e Dolore deve essere somministrato solo sotto controllo medico, se necessario, riducendo la dose o prolungando l'intervallo tra le singole somministrazioni.

In caso di uso protratto, è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crisi ematica.

L'uso protratto di analgesici, soprattutto ad alte dosi, può indurre mal di testa, che non deve essere trattato con dosi crescenti di farmaco.

Reazioni di ipersensibilità gravi ed acute (per es. shock anafilattico) sono state osservate raramente.

Il trattamento deve essere interrotto al primo segno di reazione di ipersensibilità a seguito della somministrazione di Minofen Febbre e Dolore. Trattamento medico adeguato va instaurato dal personale sanitario in base ai segni e sintomi osservati.

Vi può essere danno epatico se si supera la dose raccomandata (si veda paragrafo “Sovradosaggio”).

Una brusca interruzione di analgesici dopo un uso prolungato ad alte dosi può indurre sintomi da astinenza (per es. mal di testa, stanchezza, nervosismo), che tipicamente si risolvono in pochi giorni. La risomministrazione di analgesici dipende dal consiglio del medico e dalla scomparsa dei sintomi da astinenza.

Minofen Febbre e Dolore non deve essere usato per più di 3 giorni, senza la supervisione del medico. Se il dolore o la febbre persistono o peggiorano, se si manifestano sintomi nuovi o se sono presenti arrossamenti o gonfiori, si deve consultare un medico perché questi potrebbero essere segni di un aggravamento della patologia in atto.

Nel corso della terapia con anticoagulanti orali si consiglia di ridurre le dosi.

Non assumere il medicinale insieme ad altri analgesici, antipiretici o antinfiammatori non steroidei.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina). Ciò è applicabile anche a sostanze potenzialmente epatotossiche ed in caso di etilismo (si veda paragrafo 4.9 Sovradosaggio).

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo può indurre un prolungamento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di elevarne la tossicità.

Poichè non è ancora stata accertata la rilevanza clinica delle interazioni del paracetamolo con la warfarina ed i derivati cumarinici, l'assunzione a lungo termine di Minofen Febbre e Dolore nei pazienti in corso di terapia con anticoagulanti orali dovrebbe avvenire solo sotto controllo medico.

L'uso concomitante di paracetamolo e di AZT (zidovudina) potenzia il rischio di neutropenia indotta da quest'ultimo. Pertanto, si deve assumere Minofen Febbre e Dolore insieme ad AZT soltanto sotto controllo del medico.

La somministrazione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo con l'acido glucuronico, riducendo la clearance del paracetamolo approssimativamente di un fattore di 2. La dose di paracetamolo deve pertanto essere ridotta durante la somministrazione contemporanea con probenecid.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La lunga esperienza non ha dimostrato effetti avversi durante la gravidanza. Dati prospettici sul sovradosaggio in gravidanza non hanno mostrato un aumento nel rischio di malformazioni. Studi riproduttivi per investigare l'uso orale non hanno mostrato segnali che suggeriscono malformazioni o fetotossicità.

Alle normali condizioni d'uso il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza dopo un'attenta analisi del rapporto rischio-beneficio solo nei casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

Durante la gravidanza il paracetamolo non deve essere preso per periodi prolungati, ad alte dosi o in combinazione con altri farmaci dal momento che la sicurezza d'impiego non è stata confermata in tali casi.

Allattamento

Il farmaco passa nel latte materno, ma non ha effetti sul lattante se usato a dosi terapeutiche. Si consiglia di somministrare il prodotto solo nei casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla fertilità di Minofen Febbre e Dolore.

Studi non clinici non hanno indicato effetti nocivi diretti o indiretti sugli indici di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità, inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

La valutazione degli effetti indesiderati è basata sulle seguenti frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)
Comune ($\geq 1/100$ e $<1/10$)
Non comune ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$)
Molto raro ($<1/10.000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza molto rara: trombocitopenia, agranulocitosi, leucopenia, pancitopenia.
È stata osservata anche anemia.

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza rara: reazioni di ipersensibilità (incluso shock anafilattico, angioedema, diminuita pressione del sangue, dispnea, esantema, eritema, orticaria, nausea, iperidrosi).
È stato osservato anche edema della laringe.

Patologie epato-biliari

Frequenza rara: aumento delle transaminasi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequenza molto rara: broncospasmo (soprattutto nei pazienti con una storia di asma bronchiale o allergia).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota: eruzione cutanea da farmaco.

In caso di iperdosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

4.9. Sovradosaggio

Persone anziane, bambini piccoli, pazienti con disturbi epatici, alcolisti o persone malnutrite, così come pazienti che assumono contemporaneamente farmaci induttori enzimatici presentano un maggior rischio di intossicazione, anche con esito fatale.

Sintomi

Possono manifestarsi coma epatico, anche con esito fatale, nausea, vomito. Dopo un miglioramento soggettivo temporaneo si manifesta un aumento delle transaminasi epatiche.

I sintomi di sovradosaggio si manifestano normalmente nelle prime 24 ore e includono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. Se si manifestano questi sintomi in seguito all'assunzione del farmaco, è opportuno sospendere immediatamente la terapia e ricoverare il paziente in ospedale. I pazienti possono poi avere un temporaneo miglioramento, ma persiste comunque un lieve dolore addominale indicativo di danno al fegato.

Una singola dose di paracetamolo di circa 6 g o più negli adulti o di 140 mg/kg nei bambini causa necrosi epatocellulare. Questo può portare a necrosi irreversibile e conseguentemente a insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica e encefalopatia, che può progredire fino a coma e morte. Nelle 12-48 ore dopo l'ingestione sono stati anche osservati un aumento dei livelli delle transaminasi epatiche, della lattato deidrogenasi e un aumento del tempo di protrombina. I sintomi clinici di danno epatico compaiono in genere dopo 2 giorni e raggiungono il culmine dopo 4-6 giorni.

Insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta può verificarsi anche in assenza di grave danno epatico. Altri sintomi non epatici quali anomalie del miocardio e pancreatiti sono stati riportati dopo il sovradosaggio di paracetamolo.

Nel caso di grave avvelenamento da paracetamolo (in seguito alla somministrazione di più di 10 g di principio attivo puro) possono manifestarsi collasso circolatorio, insufficienza

renale acuta, ittero e coma epatico, mentre nei casi di intossicazione cronica si possono manifestare anemia emolitica, cianosi, debolezza, vertigini, parestesia, tremori, insonnia, cefalea, perdita della memoria, fenomeni irritativi del sistema nervoso centrale, delirio e convulsioni.

Terapia

Nei casi di sovradosaggio, il trattamento consigliato, oltre alle pratiche comuni (lavanda gastrica o emesi indotta), consiste nella somministrazione di antidoti quali acetilcisteina o metionina, almeno entro 10 ore dall'assunzione per avere i migliori risultati.

Sebbene acetilcisteina sia più efficace se somministrata in questo periodo, può ancora offrire qualche grado di protezione se data 48 ore dopo l'ingestione. In tal caso deve essere presa per un periodo più lungo.

L'acetilcisteina è somministrata per infusione endovenosa in una dose iniziale di 150 mg/kg di peso corporeo, per 15 minuti seguita da 50 mg/kg per 4 ore e 100 mg/kg durante le prime 16 ore.

Le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo possono essere ridotte tramite dialisi. Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di paracetamolo.

Ulteriori misure dipendono dalla gravità, dalla natura e dal decorso dei segni clinici di intossicazione da paracetamolo, e devono seguire schemi standard di trattamento in terapia intensiva.

Se i livelli plasmatici di paracetamolo sono molto elevati (superiori a 120 mg/ml dopo 4 ore dall'ingestione), è consigliabile trasferire il paziente in un centro specializzato per sottoporlo ad ulteriori trattamenti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: analgesico-antipiretico.

Codice ATC: N02BE01

Il paracetamolo è una sostanza dotata di proprietà analgesiche ed antipiretiche, che vengono attribuite ad un effetto diretto sui centri del dolore e della termoregolazione probabilmente tramite l'inibizione della PG-sintetasi.

Il paracetamolo ha azione analgesica e antipiretica insieme a un debole effetto antinfiammatorio. Il suo meccanismo d'azione non è pienamente noto. Esso inibisce la sintesi delle prostaglandine a livello centrale, ma solo debolmente inibisce la sintesi delle prostaglandine a livello periferico. Esso inibisce anche l'effetto dei pirogeni endogeni sul centro di regolazione della temperatura nell'ipotalamo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione orale, il paracetamolo viene assorbito quasi completamente e rapidamente (il picco massimo di livello plasmatico si raggiunge in 30-120 minuti). In seguito alla somministrazione rettale, la biodisponibilità del paracetamolo è inferiore e più lenta rispetto a quella che si ha con la somministrazione orale e la biodisponibilità assoluta è circa del 30-40% ed il massimo livello plasmatico si raggiunge in 1.3-3.5 ore. Il farmaco viene distribuito rapidamente ed uniformemente nei tessuti ed attraversa la barriera ematoencefalica. La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale varia fra il 65% e l'89%, indicando un effetto di primo passaggio di circa il 20-40%. Il digiuno accelera l'assorbimento ma non influenza la biodisponibilità.

Il legame con le proteine è basso (circa 5-20%) a dosi terapeutiche.

Metabolismo

Il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente in prodotti coniugati inattivi dell'acido glucuronico (circa il 60%) e dell'acido solforico (circa il 35%), che vengono escreti completamente per via urinaria entro 24 ore.

A dosi maggiori di quelle terapeutiche la seconda via metabolica viene rapidamente saturata. Una piccola quantità è metabolizzata dagli isoenzimi del citocromo P450 (principalmente CYP2E1), portando alla formazione di un metabolita tossico, N-acetil-p-benzochinonimmina (NAPQI) che è in genere rapidamente detossificata dal glutatione ed escreta come mercaptopurina e coniugati della cisteina. A seguito di sovradosaggio massivo, comunque i livelli di NAPQI aumentano.

Eliminazione

I glucuronidi e i coniugati solfati sono escreti completamente con le urine entro 24 ore.

Meno del 5% del farmaco assunto viene escreto non modificato. La clearance totale è di circa 350 ml/min.

L'emivita plasmatica è di circa 1,5-3 ore a dosi terapeutiche. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata nei bambini e la via metabolica principale è la solfato-coniugazione. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata anche nell'epatopatia cronica e nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate.

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi.

Inoltre il paracetamolo è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di cancerogenesi.

Dagli studi di genotossicità e carcinogenicità effettuati su ratti e topi sono emersi risultati eterogenei. Sulla base dei dati ottenuti da saggi del National Toxicology Program (NTP) in ratti e topi, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato il paracetamolo come non genotossico e non cancerogeno.

Il paracetamolo attraversa la placenta. Il paracetamolo non risulta essere teratogeno per gli animali e l'uomo. Negli animali da laboratorio e nell'uomo non sono stati riportati problemi di infertilità indotta da paracetamolo e di malformazioni nello sviluppo peri/postatale.

La tossicità acuta orale (DL50) in roditori e non roditori oscilla fra 760 e 3700 mg/kg per il paracetamolo.

Usato secondo la dose raccomandata, il paracetamolo è un medicinale sicuro. Nell'uomo è stata osservata intossicazione acuta da paracetamolo. La dose letale di paracetamolo è circa 10 g (epatotossicità).

La principale via metabolica del paracetamolo è la formazione del glucoronide (lenta, alta capacità) e dei coniugati solfati (rapida, bassa capacità). Una via metabolica minore è la formazione del NAPQI (n-acetil-p-benzochinoneimmina), un metabolita altamente reattivo, che è normalmente sequestrato ed inattivato per coniugazione con il glutatione epatico (GSH). In seguito a dosaggi epatotossici, il glutatione si esaurisce ed il metabolita tossico si lega covalentemente con le proteine e gli enzimi essenziali causando danno cellulare e necrosi. Un trattamento efficace in caso di tossicità da paracetamolo consiste nel somministrare dei donatori di gruppi sulfidrilici, per esempio i precursori del glutatione.

In aggiunta alla tossicità acuta, il sovradosaggio cronico è stato associato ad epatite cronica attiva.

