

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sinebriv 250 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 250 mg di paracetamolo.

Eccipiente con effetti noti:

Contiene 11,2 mg di aspartame (E951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Comprese rotonde di colore da bianco a biancastro, piatte, con bordo curvo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e/o della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere poste in bocca dove si sciolgono sulla lingua. La compressa si disperde rapidamente in bocca e può essere ingerita facilmente. Per facilitare l'assunzione, la compressa può essere ingerita con un bicchiere d'acqua o, in particolare nei bambini piccoli, disciolta in un cucchiaino o un cucchiaino d'acqua.

Posologia

Il dosaggio pediatrico deve essere basato sul peso corporeo e si deve usare una forma di somministrazione idonea. Le informazioni fornite di seguito sull'età dei bambini in ogni gruppo di peso sono solo indicative.

Una somministrazione regolare riduce al minimo le oscillazioni del dolore e della febbre. Nei bambini la somministrazione deve essere regolare, anche durante la notte, preferibilmente a intervalli di 6 ore, altrimenti a intervalli di almeno 4 ore. La dose giornaliera raccomandata di paracetamolo è circa 60 mg/kg suddivisi in 4 o 6 somministrazioni giornaliere oppure circa 15 mg/kg ogni 6 ore o 10 mg/kg ogni 4 ore. La dose massima giornaliera non deve essere superata in considerazione del rischio di danno epatico serio (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Adulti e adolescenti di peso superiore a 50 kg

La dose abituale è compresa tra 500 mg e 1.000 mg ogni 4 ore al bisogno, fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose singola massima è di 1.000 mg.

Bambini e adolescenti di peso compreso tra 43 e 50 kg (circa 12-15 anni di età)

La dose abituale è 500 mg ogni 4 ore al bisogno, fino a un massimo di 3 g al giorno.

Bambini di peso compreso tra 33 e 43 kg (circa 11-12 anni di età)

La dose abituale è 500 mg ogni 6 ore al bisogno, fino a un massimo di 2 g al giorno.

Bambini di peso compreso tra 25 e 33 kg (circa 8-11 anni di età)

La dose abituale è 250 mg ogni 4 ore o 500 mg ogni 6 ore al bisogno, fino a un massimo di 1,5 g al giorno.

Bambini di peso compreso tra 17 e 25 kg (circa 4-8 anni)

La dose abituale è 250 mg ogni 4 ore al bisogno, fino a un massimo di 1 g al giorno. Per i bambini di età inferiore o uguale a 6 anni le compresse devono essere disciolte in un cucchiaino di acqua prima dell'assunzione.

Le compresse orodispersibili di paracetamolo non sono raccomandate nei bambini di età inferiore a 4 anni (17 kg).

In caso di febbre alta o segno di infezione per oltre 3 giorni o in caso di dolore per oltre 5 giorni, il paziente deve rivolgersi a un medico.

Funzione renale alterata

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in presenza di insufficienza renale e si raccomanda di aumentare l'intervallo tra le dosi in caso di insufficienza renale grave. Quando la clearance della creatinina è inferiore a 10 ml/min., l'intervallo minimo tra 2 somministrazioni deve essere di 8 ore.

Funzione epatica alterata

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in presenza di insufficienza epatica.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesta la correzione della dose.

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può ridurre la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti devono intercorrere almeno 8 ore tra due dosi. Non si deve superare la dose totale di 2 g di paracetamolo al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paracetamolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente. I pazienti devono essere avvertiti della necessità di non assumere in concomitanza altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una sola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in questi casi non si manifesta perdita di coscienza. Tuttavia, è necessario rivolgersi immediatamente a un medico. L'uso prolungato non sottoposto a supervisione medica può essere nocivo. Negli adolescenti trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificata fatta eccezione per i casi di inefficacia.

Si consiglia di prestare attenzione in caso di somministrazione del paracetamolo a pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh>9), epatite acuta, trattamento concomitante con prodotti medicinali che alterano la funzionalità epatica, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, abuso di alcol, disidratazione e malnutrizione cronica.

Nei pazienti con uno stato di deplezione di glutazione, quali sepsi, malnutrizione, abuso di alcol, patologie renali o epatiche, l'uso di paracetamolo può aumentare il rischio di insufficienza epatica e/o acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.9).

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei soggetti affetti da epatopatia non cirrotica indotta da alcolici. Occorre prestare cautela in caso di alcolismo cronico. In questi casi, la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi. Durante il trattamento con paracetamolo non si devono assumere alcolici.

In caso di febbre alta, segni di infezione secondaria o persistenza dei sintomi, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Dopo il trattamento a lungo termine (> 3 mesi) con analgesici somministrati ogni due giorni o con frequenza maggiore, si può osservare insorgenza o aggravamento della cefalea. La cefalea causata da un uso eccessivo di analgesici non deve essere trattata con un aumento della dose del farmaco. In questi casi, l'uso di analgesici deve essere sospeso previa consultazione con un medico.

Si consiglia di prestare attenzione nei pazienti asmatici sensibili all'acido acetilsalicilico perché è stata segnalata una lieve reazione di broncospasmo con il paracetamolo (reazione crociata).

L'interruzione brusca dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto a dosi elevate può provocare cefalea, affaticamento, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da sospensione si risolvono nell'arco di pochi giorni. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Sinebriv contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti con fenilchetonuria.

Evitare l'uso nei bambini con fenilchetonuria perché i bambini sono particolarmente sensibili agli effetti nocivi di quantità eccessive di fenilalanina.

Rivolgersi immediatamente a un medico in caso di sovradosaggio, anche se il paziente si sente bene, perché esiste il rischio di danno epatico irreversibile (vedere paragrafo 4.9).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato a livello epatico, pertanto può interagire con altri prodotti medicinali che usano le stesse vie metaboliche o che sono inibitori o induttori di tali vie. L'assunzione cronica di alcol o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali i barbiturici, può aumentare

l'epatotossicità del sovradosaggio di paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici.

Occorre esercitare cautela in caso di assunzione concomitante di induttori enzimatici (vedere paragrafo 4.9).

In caso di trattamento concomitante con probenecid, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose perché il probenecid dimezza quasi la clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con l'acido glucuronico.

Il paracetamolo può aumentare significativamente l'emivita di eliminazione del cloramfenicolo.

La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere aumentata dalla metoclopramide o dal domperidone e l'assorbimento può essere ridotto dalla colestiramina.

L'effetto anticoagulante del warfarin e di altri cumarinici può essere potenziato dall'uso regolare e prolungato del paracetamolo con un aumento del rischio di sanguinamento. Dosi occasionali non hanno effetto significativo.

Interferenza con le analisi di laboratorio

Il paracetamolo può alterare il dosaggio dell'acido urico ottenuto con il metodo al fosfotungstato e il dosaggio glicemico ottenuto con il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi epidemiologici sull'uso di dosi orali terapeutiche di paracetamolo non hanno mostrato effetti indesiderati sulla gravidanza umana o sul feto/neonato. Durante la gravidanza, il paracetamolo può essere usato a dosi terapeutiche.

Allattamento

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno, ma non in quantità clinicamente significative. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei bambini in allattamento. Il paracetamolo può essere usato dalle donne che allattano al seno, purché non si superi il dosaggio raccomandato. Prestare cautela in caso di uso a lungo termine.

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

Paracetamolo non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/100$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Alterazioni piastriniche, alterazioni delle cellule staminali.
	Molto raro:	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro:	Ipersensibilità (escluso angioedema).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro:	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Raro:	Depressione NAS, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Raro:	Tremore NAS, cefalea NAS.
Patologie dell'occhio	Raro:	Visione alterata.

Patologie cardiache	Raro:	Edema.
Patologie gastrointestinali	Raro:	Emorragia NAS, dolore addominale NAS, diarrea NAS, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro:	Funzione epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto raro:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro:	Prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Molto raro:	Piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	Capogiro (escluse le vertigini), malessere, piresia, sedazione, interazione farmacologica NAS.
	Molto raro:	Reazione di ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali	Raro:	Sovradosaggio e avvelenamento.

NAS: non altrimenti specificato

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee.

Sono stati segnalati alcuni casi di eritema multiforme, edema della laringe, shock anafilattico, anemia, alterazione epatica ed epatite, alterazione renale (grave compromissione della funzionalità renale, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), effetti gastrointestinali e vertigini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Con il paracetamolo esiste il rischio di intossicazione, in particolare in soggetti anziani, bambini piccoli, pazienti con malattie epatiche, in casi di alcolismo cronico, pazienti con malnutrizione cronica, pazienti con deplezione di glutazione, come nella sepsi e pazienti trattati con induttori enzimatici. Il sovradosaggio può essere letale.

Sintomi

I sintomi dell'intossicazione da paracetamolo sono nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale e questi sintomi si manifestano in genere entro 24 ore dall'assunzione. Un sovradosaggio di paracetamolo con 7,5 grammi o più in un'unica somministrazione in pazienti adulti, o 140 mg/kg di peso corporeo in un'unica somministrazione in pazienti pediatrici, causa citolisi epatica che può indurre necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, le quali possono condurre al coma o alla morte. Contemporaneamente, si osservano l'aumento dei livelli di transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina nonché la riduzione dei livelli di protrombina, che potrebbero manifestarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. I segni clinici di danno epatico sono in genere evidenti inizialmente dopo due giorni e raggiungono la loro massima espressione dopo 4-6 giorni.

Trattamento di emergenza

- Ricovero ospedaliero immediato.
- Dopo il sovradosaggio, è necessario prelevare un campione di sangue per determinare il livello di paracetamolo non appena possibile, prima dell'inizio del trattamento.
- Rapida evacuazione del prodotto ingerito mediante lavanda gastrica, seguita dalla somministrazione di carbone attivo (assorbente) e solfato di sodio (lassativo).

- Il trattamento consiste nella somministrazione dell'antidoto N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa o orale, se possibile prima di dieci ore dopo l'assunzione. L'N-acetilcisteina può fornire protezione anche dopo dieci ore, ma in questi casi viene somministrato un trattamento prolungato.
- Trattamento sintomatico.
- All'inizio del trattamento devono essere eseguite analisi di funzionalità epatica, da ripetere ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una-due settimane con un recupero completo della funzionalità epatica. Tuttavia, in casi molto rari potrebbe essere indicato un trapianto di fegato.

L'uso di acetilcisteina può inoltre essere di beneficio nel trattamento dell'acidosi metabolica indotta dal paracetamolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici; codice ATC: N02BE01.

Il paracetamolo ha effetto sia analgesico che antipiretico. Tuttavia, non ha effetto antinfiammatorio. L'azione principale del paracetamolo è l'inibizione della ciclo-ossigenasi, un enzima importante per la sintesi delle prostaglandine. La ciclo-ossigenasi del sistema nervoso centrale è più sensibile al paracetamolo di quella periferica e questo spiega l'effetto antipiretico e analgesico del paracetamolo senza una evidente attività anti-infiammatoria periferica. Il paracetamolo produce probabilmente antipiresi agendo centralmente sul centro di termoregolazione ipotalamico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale il paracetamolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente. I picchi di concentrazione plasmatica si raggiungono dopo 30 minuti-2 ore.

Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono sovrapponibili. Il volume di distribuzione del paracetamolo è di circa 1 l/kg del peso corporeo. Alle dosi terapeutiche il legame alle proteine è trascurabile.

Biotrasformazione

Nei soggetti adulti, il paracetamolo viene coniugato nel fegato con l'acido glucuronico (~60%), con solfato (~35%). 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 (~3%) e l'acido mercapturico. Nei neonati e nei bambini di età <12 anni, la solfo-coniugazione è la via di eliminazione principale e la glucuronidazione è inferiore rispetto agli adulti. L'eliminazione totale nei bambini è simile a quella negli adulti, in virtù di una maggiore capacità di solfo-coniugazione.

Eliminazione

L'eliminazione del paracetamolo 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. In caso di insufficienza renale o epatica, dopo sovradosaggio e nei neonati, l'emivita di eliminazione del paracetamolo è ritardata. Il massimo effetto è proporzionale alle concentrazioni plasmatiche. In caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti viene ritardata. Nei pazienti anziani la capacità di coniugazione non viene modificata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali riguardanti la tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo nei ratti e nei topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, variazioni dell'ematocrito, degenerazione del parenchima epatico e renale, nonché necrosi. Queste alterazioni vengono, da un lato, attribuite al meccanismo di azione e, dall'altro, al metabolismo del paracetamolo. Sono stati riscontrati anche nell'uomo i metaboliti che si presume conducano agli effetti tossici e alle corrispondenti alterazioni degli organi. Inoltre, sono stati

5

descritti, durante l'uso a lungo termine (ovvero un anno), casi molto rari di epatite cronica aggressiva reversibile all'interno dell'intervallo delle dosi terapeutiche massime. Alle dosi sub-tossiche, si possono presentare sintomi di intossicazione dopo tre settimane di assunzione. Il paracetamolo, pertanto, non deve essere somministrato per un lungo periodo di tempo o a dosi elevate.

Ricerche approfondite non hanno evidenziato a dosi terapeutiche, ovvero non tossiche, un rischio genotossico rilevante del paracetamolo.

Studi a lungo termine nei ratti e nei topi non hanno evidenziato effetti cancerogeni rilevanti a dosaggi non epatotossici di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la barriera placentare. Gli studi condotti sugli animali e le esperienze cliniche ad oggi non hanno evidenziato alcun potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etilcellulosa

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina (E460)

Crospovidone

Aspartame (E951)

Magnesio stearato (E572)

Aroma di fragola (contiene anche maltodestrina, gomma arabica (E414))

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione e la manipolazione

Blister PVC /Aclar: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Blister PVC/PVdC: Conservare al di sotto dei 30 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC o PVC/Aclar® con retro staccabile in alluminio/carta, stampato.

Confezioni: 10, 12, 16, 20, 30, 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf. - Reykjavíkurvegur 76 – 78 - 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

250 mg compresse orodispersibili, 10 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944018

250 mg compresse orodispersibili, 12 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944020

250 mg compresse orodispersibili, 16 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944032

250 mg compresse orodispersibili, 20 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944044

250 mg compresse orodispersibili, 30 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944057

250 mg compresse orodispersibili, 50 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944069

250 mg compresse orodispersibili, 100 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944071

250 mg compresse orodispersibili, 10 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944083

250 mg compresse orodispersibili, 12 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944095

250 mg compresse orodispersibili, 16 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944107

6

250 mg compresse orodispersibili, 20 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944119
250 mg compresse orodispersibili, 30 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944121
250 mg compresse orodispersibili, 50 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944133
250 mg compresse orodispersibili, 100 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 0399441145

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Determinazione n. 2158/2011 del 29 Marzo 2011 – G.U. n.96 del 27 Aprile 2011

Data del rinnovo più recente: XX

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sinebriv 500 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipiente con effetti noti:

Contiene 22,4 mg di aspartame (E951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse rotonde di colore da bianco a biancastro, piatte, con bordo curvo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e/o della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere poste in bocca dove si sciolgono sulla lingua. La compressa si disperde rapidamente in bocca e può essere ingerita facilmente. Per facilitare l'assunzione, la compressa può essere ingerita con un bicchiere d'acqua o, in particolare nei bambini piccoli, disciolta in un cucchiaino o un cucchiaino d'acqua.

Posologia

Il dosaggio pediatrico deve essere basato sul peso corporeo e si deve usare una forma di somministrazione idonea. Le informazioni fornite di seguito sull'età dei bambini in ogni gruppo di peso sono solo indicative.

Una somministrazione regolare riduce al minimo le oscillazioni del dolore e della febbre. Nei bambini la somministrazione deve essere regolare, anche durante la notte, preferibilmente a intervalli di 6 ore, altrimenti a intervalli di almeno 4 ore. La dose giornaliera raccomandata di paracetamolo è circa 60 mg/kg suddivisi in 4 o 6 somministrazioni giornaliere oppure circa 15 mg/kg ogni 6 ore o 10 mg/kg ogni 4 ore. La dose massima giornaliera non deve essere superata in considerazione del rischio di danno epatico serio (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Adulti e adolescenti di peso superiore a 50 kg

La dose abituale è compresa tra 500 mg e 1.000 mg ogni 4 ore al bisogno, fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose singola massima è di 1.000 mg.

Bambini e adolescenti di peso compreso tra 43 e 50 kg (circa 12-15 anni di età)

La dose abituale è 500 mg ogni 4 ore al bisogno, fino a un massimo di 3 g al giorno.

Bambini di peso compreso tra 33 e 43 kg (circa 11-12 anni di età)

La dose abituale è 500 mg ogni 6 ore al bisogno, fino a un massimo di 2 g al giorno.

Bambini di peso compreso tra 25 e 33 kg (circa 8-11 anni di età)

La dose abituale è 500 mg ogni 6 ore al bisogno, fino a un massimo di 1,5 g al giorno.

Questo prodotto medicinale non deve essere somministrato a bambini di peso inferiore a 25 kg.

In caso di febbre alta o segno di infezione per oltre 3 giorni o in caso di dolore per oltre 5 giorni, il paziente deve rivolgersi a un medico.

Funzione renale alterata

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in presenza di insufficienza renale e si raccomanda di aumentare l'intervallo tra le dosi in caso di insufficienza renale grave. Quando la clearance della creatinina è inferiore a 10 ml/min., l'intervallo minimo tra 2 somministrazioni deve essere di 8 ore.

Funzione epatica alterata

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in presenza di insufficienza epatica.

Pazienti anziani

8

Negli anziani non è richiesta la correzione della dose.

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può ridurre la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti devono intercorrere almeno 8 ore tra due dosi. Non si deve superare la dose totale di 2 g di paracetamolo al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paracetamolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente. I pazienti devono essere avvertiti della necessità di non assumere in concomitanza altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una sola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In questi casi non si manifesta perdita di coscienza, tuttavia, è necessario rivolgersi immediatamente a un medico. L'uso prolungato non sottoposto a supervisione medica può essere nocivo. Negli adolescenti trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificata fatta eccezione per i casi di inefficacia.

Si consiglia di prestare attenzione in caso di somministrazione del paracetamolo a pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh > 9), epatite acuta, trattamento concomitante con prodotti medicinali che alterano la funzionalità epatica, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, abuso di alcol, disidratazione e malnutrizione cronica.

Nei pazienti con uno stato di deplezione di glutazione, quali sepsi, malnutrizione, abuso di alcol, patologie renali o epatiche, l'uso di paracetamolo può aumentare il rischio di insufficienza epatica e/o acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.9).

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei soggetti affetti da epatopatia non cirrotica indotta da alcolici.

Occorre prestare cautela in caso di alcolismo cronico. In questi casi, la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi. Durante il trattamento con paracetamolo non si devono assumere alcolici.

In caso di febbre alta, segni di infezione secondaria o persistenza dei sintomi, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Dopo il trattamento a lungo termine (> 3 mesi) con analgesici somministrati ogni due giorni o con frequenza maggiore, si può osservare insorgenza o aggravamento della cefalea. La cefalea causata da un uso eccessivo di analgesici non deve essere trattata con un aumento della dose del farmaco. In questi casi, l'uso di analgesici deve essere sospeso previa consultazione con un medico.

Si consiglia di prestare attenzione nei pazienti asmatici sensibili all'acido acetilsalicilico perché è stata segnalata una lieve reazione di broncospasmo con il paracetamolo (reazione crociata).

L'interruzione brusca dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto a dosi elevate può provocare cefalea, affaticamento, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da sospensione si risolvono nell'arco di pochi giorni. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Sinebriv contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti con fenilchetonuria. Evitare l'uso nei bambini con fenilchetonuria perché i bambini sono particolarmente sensibili agli effetti nocivi di quantità eccessive di fenilalanina.

Rivolgersi immediatamente a un medico in caso di sovradosaggio, anche se il paziente si sente bene, perché esiste il rischio di danno epatico irreversibile (vedere paragrafo 4.9).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato a livello epatico, pertanto può interagire con altri prodotti medicinali che usano le stesse vie metaboliche o che sono inibitori o induttori di tali vie. L'assunzione cronica di alcol o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali i barbiturici, può aumentare l'epatotossicità del sovradosaggio di paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici.

Occorre esercitare cautela in caso di assunzione concomitante di induttori enzimatici (vedere paragrafo 4.9).

In caso di trattamento concomitante con probenecid, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose perché il probenecid dimezza quasi la clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con l'acido glucuronico.

Il paracetamolo può aumentare significativamente l'emivita di eliminazione del cloramfenicolo. La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere aumentata dalla metoclopramide o dal domperidone e l'assorbimento può essere ridotto dalla colestiramina.

L'effetto anticoagulante del warfarin e di altri cumarinici può essere potenziato dall'uso regolare e prolungato del paracetamolo con un aumento del rischio di sanguinamento. Dosi occasionali non hanno effetto significativo.

Interferenza con le analisi di laboratorio

Il paracetamolo può alterare il dosaggio dell'acido urico ottenuto con il metodo al fosfotungstato e il dosaggio glicemico ottenuto con il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi epidemiologici sull'uso di dosi orali terapeutiche di paracetamolo non hanno mostrato effetti indesiderati sulla gravidanza umana o sul feto/neonato. Durante la gravidanza, il paracetamolo può essere usato a dosi terapeutiche.

Allattamento

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno, ma non in quantità clinicamente significative. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei bambini in allattamento. Il paracetamolo può essere usato dalle donne che allattano al seno, purché non si superi il dosaggio raccomandato. Prestare cautela in caso di uso a lungo termine.

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

Paracetamolo non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Alterazioni piastriniche, alterazioni delle cellule staminali.
	Molto raro:	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro:	Ipersensibilità (escluso angioedema).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro:	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Raro:	Depressione NAS, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Raro:	Tremore NAS, cefalea NAS.
Patologie dell'occhio	Raro:	Visione alterata.
Patologie cardiache	Raro:	Edema.
Patologie gastrointestinali	Raro:	Emorragia NAS, dolore addominale NAS, diarrea NAS, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro:	Funzione epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.

	Molto raro:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro:	Prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Molto raro:	Piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	Capogiro (escluse le vertigini), malessere, piressia, sedazione, interazione farmacologica NAS.
	Molto raro:	Reazione di ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali	Raro:	Sovradosaggio e avvelenamento.

NAS: non altrimenti specificato

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee.

Sono stati segnalati alcuni casi di eritema multiforme, edema della laringe, shock anafilattico, anemia, alterazione epatica ed epatite, alterazione renale (grave compromissione della funzionalità renale, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), effetti gastrointestinali e vertigini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Con il paracetamolo esiste il rischio di intossicazione, in particolare in soggetti anziani, bambini piccoli, pazienti con malattie epatiche, in casi di alcolismo cronico, pazienti con malnutrizione cronica, pazienti con deplezione di glutazione, come nella sepsi e pazienti trattati con induttori enzimatici. Il sovradosaggio può essere letale.

Sintomi

I sintomi dell'intossicazione da paracetamolo sono nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale. Questi sintomi si manifestano in genere entro 24 ore dall'assunzione. Un sovradosaggio di paracetamolo con 7,5 grammi o più in un'unica somministrazione in pazienti adulti, o 140 mg/kg di peso corporeo in un'unica somministrazione in pazienti pediatriche, causa citolisi epatica che può indurre necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, le quali possono condurre al coma o alla morte. Contemporaneamente, si osservano l'aumento dei livelli di transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina nonché la riduzione dei livelli di protrombina, che potrebbero manifestarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. I segni clinici di danno epatico sono in genere evidenti inizialmente dopo due giorni e raggiungono la loro massima espressione dopo 4-6 giorni.

Trattamento di emergenza

- Ricovero ospedaliero immediato.
- Dopo il sovradosaggio, è necessario prelevare un campione di sangue per determinare il livello di paracetamolo non appena possibile, prima dell'inizio del trattamento.
- Rapida evacuazione del prodotto ingerito mediante lavanda gastrica, seguita dalla somministrazione di carbone attivo (assorbente) e solfato di sodio (lassativo).
- Il trattamento consiste nella somministrazione dell'antidoto N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa o orale, se possibile prima di dieci ore dopo l'assunzione. L'N-acetilcisteina può fornire protezione anche dopo dieci ore, ma in questi casi viene somministrato un trattamento prolungato.
- Trattamento sintomatico.
- All'inizio del trattamento devono essere eseguite analisi di funzionalità epatica, da ripetere ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una-due

settimane con un recupero completo della funzionalità epatica. Tuttavia, in casi molto rari potrebbe essere indicato un trapianto di fegato.

L'uso di acetilcisteina può inoltre essere di beneficio nel trattamento dell'acidosi metabolica indotta dal paracetamolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici; codice ATC: N02BE01.

Il paracetamolo ha effetto sia analgesico che antipiretico. Tuttavia, non ha effetto antinfiammatorio. L'azione principale del paracetamolo è l'inibizione della ciclo-ossigenasi, un enzima importante per la sintesi delle prostaglandine. La ciclo-ossigenasi del sistema nervoso centrale è più sensibile al paracetamolo di quella periferica e questo spiega l'effetto antipiretico e analgesico del paracetamolo senza una evidente attività anti-infiammatoria periferica. Il paracetamolo produce probabilmente antipiresi agendo centralmente sul centro di termoregolazione ipotalamico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale il paracetamolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente. I picchi di concentrazione plasmatica si raggiungono dopo 30 minuti-2 ore.

Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono sovrapponibili. Il volume di distribuzione del paracetamolo è di circa 1 L/kg del peso corporeo. Alle dosi terapeutiche il legame alle proteine è trascurabile.

Biotrasformazione

Nei soggetti adulti, il paracetamolo viene coniugato nel fegato con l'acido glucuronico (~60%), con solfato (~35%). 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 glutatiene ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina (~3%) e l'acido mercapturico. Nei neonati e nei bambini di età <12 anni, la solfo-coniugazione è la via di eliminazione principale e la glucuronidazione è inferiore rispetto agli adulti. L'eliminazione totale nei bambini è simile a quella negli adulti, in virtù di una maggiore capacità di solfo-coniugazione.

Eliminazione

L'eliminazione del paracetamolo 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. In caso di insufficienza renale o epatica, dopo sovradosaggio e nei neonati, l'emivita di eliminazione del paracetamolo è ritardata. Il massimo effetto è proporzionale alle concentrazioni plasmatiche. In caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti viene ritardata. Nei pazienti anziani la capacità di coniugazione non viene modificata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali riguardanti la tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo nei ratti e nei topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, variazioni dell'ematocrito, degenerazione del parenchima epatico e renale, nonché necrosi. Queste alterazioni vengono, da un lato, attribuite al meccanismo di azione e, dall'altro, al metabolismo del paracetamolo. Sono stati riscontrati anche nell'uomo i metaboliti che si presume conducano agli effetti tossici e alle corrispondenti alterazioni degli organi. Inoltre, sono stati descritti, durante l'uso a lungo termine (ovvero un anno), casi molto rari di epatite cronica aggressiva reversibile all'interno dell'intervallo delle dosi terapeutiche massime. Alle dosi sub-tossiche, si possono presentare sintomi di intossicazione dopo tre settimane di assunzione. Il paracetamolo, pertanto, non deve essere somministrato per un lungo periodo di tempo o a dosi elevate.

Ricerche approfondite non hanno evidenziato a dosi terapeutiche, ovvero non tossiche, un rischio genotossico rilevante del paracetamolo.

Studi a lungo termine nei ratti e nei topi non hanno evidenziato effetti cancerogeni rilevanti a dosaggi non epatotossici di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la barriera placentare. Gli studi condotti sugli animali e le esperienze cliniche ad oggi non hanno evidenziato alcun potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etilcellulosa

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina (E460)

Crospovidone

Aspartame (E951)

Magnesio stearato (E572)

Aroma di fragola (contiene anche maltodestrina, gomma arabica (E414))

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione e la manipolazione

Blister PVC /Aclar: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Blister PVC/PVdC: Conservare al di sotto dei 30 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC o PVC/Aclar® con retro staccabile in alluminio/carta, stampato.

Confezioni: 10, 12, 16, 20, 30, 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf. - Reykjavikurvegur 76 – 78 - 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

500 mg compresse orodispersibili, 10 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944158

500 mg compresse orodispersibili, 12 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944160

500 mg compresse orodispersibili, 16 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944172

500 mg compresse orodispersibili, 20 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944184

500 mg compresse orodispersibili, 30 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944196

500 mg compresse orodispersibili, 50 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944208

500 mg compresse orodispersibili, 100 compresse in blister PVC/PDC AIC n. 039944210

500 mg compresse orodispersibili, 10 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944222

500 mg compresse orodispersibili, 12 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944234

500 mg compresse orodispersibili, 16 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944246

500 mg compresse orodispersibili, 20 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944259

500 mg compresse orodispersibili, 30 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944261

500 mg compresse orodispersibili, 50 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944273

500 mg compresse orodispersibili, 100 compresse in blister Aclar/PVC AIC n. 039944285

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Determinazione n. 2158/2011 del 29 Marzo 2011 – G.U. n.96 del 27 Aprile 2011.

Data del rinnovo più recente: XX

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco