

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO ACTAVIS 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PARACETAMOLO ACTAVIS 1000 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di paracetamolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film a forma di capsula e bianca, 21,4 mm x 9,0 mm, con linea di incisione su un lato e riportante la scritta "PINEX 1000" impressa sul lato senza linea di incisione.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

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

PARACETAMOLO ACTAVIS 1000 mg compresse rivestite con film non devono essere somministrate ai bambini o agli adolescenti di peso inferiore a 50 kg.

Posologia

Adulti e adolescenti (di peso superiore a 50 kg)

La dose abituale è compresa tra 500 mg e 1.000 mg ogni 4-6 ore al bisogno, fino a un massimo di 3 g al giorno. La dose singola massima è 1.000 mg.

La dose massima giornaliera non deve essere superata in considerazione del rischio di danno epatico serio (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Insufficienza renale

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 due somministrazioni deve essere di 8 ore.

Insufficienza epatica

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in presenza di insufficienza epatica o sindrome di Gilbert. Il dosaggio deve essere ridotto o l'intervallo tra una dose e l'altra prolungato.

Anziani

Nell'anziano non è richiesta l'aggiustamento della dose.

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcolici può ridurre la soglia di tossicità del paracetamolo. In tali pazienti, l'intervallo di tempo tra le due dosi deve essere minimo di 8 ore. Non si devono superare 2 g di paracetamolo al giorno.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere ingerita con un bicchiere di acqua.

In caso di febbre alta o segni di infezione dopo più di 3 giorni di trattamento o in caso di dolore persistente dopo più di 5 giorni di trattamento, il paziente deve rivolgersi a un medico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso prolungato o frequente non è raccomandato. 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 medicinali che alterano la funzionalità epatica, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, abuso di alcol, disidratazione e malnutrizione cronica.

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 o segni di infezione dopo più di 3 giorni di trattamento o in caso di dolore persistente dopo più di 5 giorni di trattamento, il paziente deve rivolgersi a un medico.

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.

La brusca interruzione degli analgesici dopo un uso errato, a lungo termine, a dose elevata può indurre cefalea, affaticamento, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da sospensione si risolvono in alcuni giorni. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza 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).

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 medicinali che usano le stesse vie metaboliche o che sono inibitori o induttori di tali vie. È stato osservato che gli induttori enzimatici riducono le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo anche del 60%.

L'assunzione cronica di alcol o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali barbiturici, carbamazepina, fenitoina, rifampicina, isoniazide e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può aumentare l'epatotossicità del paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici. Pertanto, 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.

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.

Il paracetamolo può diminuire la biodisponibilità della lamotrigina, con una possibile riduzione dei suoi effetti, a causa della potenziale induzione del suo metabolismo a livello epatico.

Il paracetamolo può aumentare significativamente l'emivita di eliminazione del cloramfenicolo. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di cloramfenicolo in caso di associazione del paracetamolo con un trattamento a base di cloramfenicolo iniettabile.

La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere aumentata dalla metoclopramide o dal domperidone e l'assorbimento può essere ridotto dalla colestiramina. L'assunzione della colestiramina e del paracetamolo deve avvenire a distanza di un'ora per ottenere il massimo effetto. L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'effetto del paracetamolo.

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. L'effetto può manifestarsi già a dosi giornaliere di 1,5-2 g di paracetamolo per 5-7 giorni. 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

I dati epidemiologici sulla somministrazione orale di dosi terapeutiche di paracetamolo non sono indicativi di effetti avversi sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sul sovradosaggio durante la gravidanza non hanno mostrato alcun aumento del rischio di malformazioni. Gli studi sulla riproduzione condotti per la valutazione della somministrazione orale non hanno evidenziato segni di malformazione o tossicità per il feto (vedere paragrafo 5.3). Il paracetamolo è considerato sicuro a normali dosi terapeutiche per brevi periodi e può essere somministrato per l'intera durata della gravidanza dopo una valutazione del rapporto tra rischio e beneficio.

Allattamento

Dopo la somministrazione orale, il paracetamolo è escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei lattanti. 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 e 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), 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	Rara:	Disturbi piastrinici, disturbi delle cellule staminali.
	Molto rara:	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e anemia emolitica.
Disturbi del sistema immunitario	Rara:	Ipersensibilità (escluso angioedema).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto rara:	Ipoglicemia.
Disturbi psichiatrici	Rara:	Depressione non altrimenti specificata, stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso	Rara:	Tremore non altrimenti specificato, cefalea non altrimenti specificata.
Patologie dell'occhio	Rara:	Visione anormale.
Patologie cardiache	Rara:	Edema.
Patologie gastrointestinali	Rara:	Emorragia non altrimenti specificata, dolore addominale non altrimenti specificato, diarrea non altrimenti specificata, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Rara:	Funzionalità epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto rara:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rara:	Prurito, rash, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Molto rara:	Piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Rara:	Capogiro (escluse le vertigini), malessere, piresia, sedazione, interazione farmacologica non altrimenti specificata.
	Molto rara:	Reazione da ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rara:	Sovradosaggio e avvelenamento.

Sono stati segnalati alcuni casi di necrolisi epidermica, sindrome di Stevens Johnson, 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.

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 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 negli adulti, o 140 mg/kg di peso corporeo in un'unica somministrazione nei bambini, 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 possono 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. Anche in assenza di danno epatico serio, può verificarsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare renale. Altri sintomi non epatici dopo il sovradosaggio di paracetamolo possono essere anomalie miocardiche e pancreatiche.

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).
- La dialisi può ridurre la concentrazione plasmatica di paracetamolo.
- 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 può essere indicato un trapianto di fegato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il paracetamolo ha effetto sia analgesico che antipiretico. Tuttavia, non ha effetto antinfiammatorio. Il meccanismo dell'azione analgesica non è ancora stato completamente definito. 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. Il paracetamolo probabilmente induce antipiresi mediante un'azione centrale sul centro termoregolatore 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 viene distribuito 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 di peso corporeo. Alle dosi terapeutiche il legame alle proteine è trascurabile.

Metabolismo

Negli adulti il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico seguendo due vie metaboliche principali: coniugazione dell'acido glucuronico (~60%) e dell'acido solforico (~35%). La seconda via si satura rapidamente a dosi che superano quelle terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, induce la formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinoneimina) che, in normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutatione ed eliminato nelle urine dopo la coniugazione con la cisteina (~3%) e l'acido mercaptopurico. 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 avviene essenzialmente attraverso le urine. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, prevalentemente come coniugati di glucuronide (dal 60 all'80%) e di solfato (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immutata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

In caso di insufficienza renale o epatica, dopo un sovradosaggio e nei neonati, l'emivita di eliminazione del paracetamolo è ritardata. L'effetto massimo è equivalente 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 è ritardato.

Per i pazienti anziani, la capacità di coniugazione non è 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.

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.

Studi sugli animali non hanno evidenziato tossicità per la riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Amido di mais pregelatinizzato
Idrossipropilcellulosa
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento con film:
Alcol polivinilico
Magrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (in PVC/alluminio)
Contenitore per compresse (in HDPE) con tappo (in PE)

Confezioni:

Blister: 10, 20, 30, 50 e 100 compresse

Contenitore per compresse: 100, 200, 250, 300 e 500 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

040959013 - 1000 mg compresse rivestite con film - 10 compresse in blister PVC/AL
040959025 - 1000 mg compresse rivestite con film - 20 compresse in blister PVC/AL
040959037 - 1000 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/AL
040959049 - 1000 mg compresse rivestite con film - 50 compresse in blister PVC/AL
040959052 - 1000 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/AL
040959064 - 1000 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in contenitore HDPE

040959076 - 1000 mg compresse rivestite con film - 200 compresse in contenitore HDPE
040959088 - 1000 mg compresse rivestite con film - 250 compresse in contenitore HDPE
040959090 - 1000 mg compresse rivestite con film - 300 compresse in contenitore HDPE
040959102 - 1000 mg compresse rivestite con film - 500 compresse in contenitore HDPE

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

22/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2013

Agenzia Italiana del Farmaco