

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINEBRIV analgesico e antipiretico

“250 mg granulato gusto fragola/vaniglia”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 250 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetto noto:

Contiene sorbitolo (E420), 600 mg/bustina.

Contiene saccarosio 0,1 mg/bustina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustine

Granuli di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SINEBRIV analgesico e antipiretico è usato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

L'intervallo di somministrazione specifico dipende dai sintomi e dalla dose giornaliera massima. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustina da 250 mg

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

Gruppi di pazienti speciali

Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o con sindrome di Gilbert si deve ridurre la dose o prolungare l'intervallo di somministrazione.

Pazienti con ridotta funzione 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 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.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesta la correzione della dose.

Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e ragazzi 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 frequenza di somministrazione non deve essere superiore a una volta ogni 4 ore.

Insufficienza renale

In caso di insufficienza renale è necessario ridurre la dose:

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

Nelle seguenti situazioni si deve valutare la somministrazione dalla dose giornaliera efficace, fino a un massimo di 60 mg/kg/die (fino a un massimo di 3 g/die):

Adulti di peso inferiore a 50 kg,
Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)
Alcolismo cronico
Disidratazione
Malnutrizione cronica
Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o sindrome di Gilbert si devono ridurre la dose o la frequenza di somministrazione.

La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni; nei bambini più grandi (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.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale. I granuli devono essere posti direttamente sulla lingua e ingeriti senz'acqua. È possibile bere un po' d'acqua successivamente per sciacquare la bocca.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere assunto a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza renale
- Epatite acuta
- Trattamento concomitante con medicinali che influenzano la funzione epatica
- Abuso di alcol

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio è necessario accertarsi che eventuali medicinali assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo può essere somministrato solo 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)
- carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- anemia emolitica

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

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

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 (MOH - *medication-overuse headache*) 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.

In generale l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di un'associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare un danno 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 in concomitanza altri medicinali contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in un'unica somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in questi casi il paziente non perde coscienza, ma si deve richiedere immediatamente assistenza medica. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificata eccetto in caso di inefficacia.

L'interruzione repentina 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 sospensione si

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare paracetamolo in associazione a induttori del CYP3A4 o di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbital e carbamazepina.

È indicata cautela nel somministrare paracetamolo a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2)) o insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata).

Durante il trattamento con paracetamolo non si deve assumere alcol.

I rischi di sovradosaggio sono più elevati nei pazienti che presentano un'epatopatia alcolica non cirrotica. È indicata cautela nei casi di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

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).

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).

Questo medicinale contiene sorbitolo e saccarosio. I pazienti con 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.

Dosi superiori a quelle raccomandate comportano il rischio di un gravissimo danno epatico. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato con la massima tempestività (vedere paragrafo 4.9).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, causando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti in trattamento concomitante con probenecid la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

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. L'assunzione cronica di alcol e/o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, isoniazide, l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, primidone) antipossano aumentare l'epatotossicità del paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza a sviluppare neutropenia. Questo medicinale deve pertanto essere somministrato insieme ad AZT esclusivamente dietro consiglio del medico.

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

L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'esordio dell'effetto del paracetamolo.

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

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per più di una settimana potenzia l'effetto degli anticoagulanti, in particolare del warfarin. Pertanto la somministrazione del paracetamolo per un periodo prolungato in pazienti trattati con anticoagulanti deve essere sottoposta a supervisione medica. L'assunzione occasionale di paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Effetti sui risultati delle analisi 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2 volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid, è opportuno valutare la riduzione della dose del paracetamolo.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici derivanti dall'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non indicano effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sulle gravidanze esposte a sovradosaggi non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazione. Gli studi sulla tossicità riproduttiva con la somministrazione orale non hanno mostrato alcuna malformazione, né effetti fetotossici.

Di conseguenza, in normali condizioni d'impiego, il paracetamolo può essere usato per tutta la durata della gravidanza, dopo debita valutazione del rapporto rischi-benefici.

Durante la gravidanza il paracetamolo non deve essere assunto per periodi prolungati, a dosi elevate o in associazione ad altri medicinali, poiché la sicurezza d'uso in questi casi non è stata stabilita.

Allattamento

Dopo uso orale il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riferiti effetti indesiderati nei neonati allattati con latte materno. Durante l'allattamento con latte materno è possibile usare dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

Il paracetamolo 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

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $1/100$ a $<1/10$); non comune (da $1/1000$ a $<1/100$); raro (da $1/10.000$ a $<1/1000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Anemia non emolitica e depressione midollare, trombocitopenia, patologie piastriniche, patologie delle cellule staminali.
	Molto raro:	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, stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso	Raro:	Tremore, cefalea
Patologie dell'occhio	Raro:	Visione anomala.
Patologie cardiache	Raro:	Edema.
Patologie gastrointestinali	Raro:	Pancreatite acuta e cronica, emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro:	Funzionalità epatica anomala, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto raro:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro:	Reazioni anafilattiche, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Raro:	Nefropatie e disturbi tubulari.
	Molto raro:	piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	Capogiri (escluse le vertigini), malessere, piressia, sedazione, interazione farmacologica.
	Molto raro:	Reazione di ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro:	Sovradosaggio e avvelenamento.

Il paracetamolo è stato utilizzato diffusamente e le segnalazioni di reazioni avverse sono rare e generalmente associate al sovradosaggio.

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

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.

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 7.5 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 140 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 (NAC) appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio. L'N-acetilcisteina può fornire protezione anche dopo dieci ore, ma in questi casi viene somministrato un trattamento prolungato.

Istituire il 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 meccanismo alla base dell'azione analgesica non è stato ancora completamente definito. 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 concentrazioni plasmatiche massime 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 sovrapponibili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo alla concentrazione massima: 0,5–2 ore; concentrazioni plasmatiche massime: 5–20 microgrammi (μg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo all'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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo

Talco

Butilmetacrilato copolimero basico

Magnesio ossido leggero

Caramellosa sodica

Sucralosio

Magnesio stearato (Ph.Eur.)

Ipromellosa

Acido stearico

Sodio laurilsolfato

Biossido di titanio (E171)

Simeticone

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

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 in alluminio.

10, 20 bustine

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 – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

042008019 - "250 MG GRANULATO GUSTO FRAGOLA/VANIGLIA" 10 BUSTINE IN AL

042008021 - "250 MG GRANULATO GUSTO FRAGOLA/VANGLIA" 20 BUSTINE IN AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione : 08/01/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINEBRIV analgesico e antipiretico

“500 mg granulato gusto fragola/vaniglia”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetto noto:

Contiene sorbitolo (E420), 801 mg/bustina.

Contiene saccarosio, 0,14 mg/bustina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustine

Granuli di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SINEBRIV analgesico e antipiretico è usato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

L'intervallo di somministrazione specifico dipende dai sintomi e dalla dose giornaliera massima. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustina da 500 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose giornaliera massima [bustine]
26 kg – 40 kg (8 anni – 12 anni)	500 mg di paracetamolo (1 bustina)	1500 mg di paracetamolo (3 bustine)
> 40 kg (bambini al di sopra dei 12 anni)	500 - 1000 di paracetamolo (1 – 2 bustine)	3000 mg di paracetamolo (6 bustine da 500 mg)

d'età e adulti)		
-----------------	--	--

Gruppi di pazienti speciali

Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o con sindrome di Gilbert si deve ridurre la dose o prolungare l'intervallo di somministrazione.

Pazienti con ridotta funzione 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 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.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesta la correzione della dose.

Bambini e adolescenti con ridotto peso corporeo

Paracetamolo bustine da 500 mg

Le bustine di paracetamolo da 500 mg non sono indicate rispettivamente in bambini al di sotto degli 8 anni d'età e in bambini con peso inferiore a 26 kg. Per i pazienti di questo gruppo sono disponibili altre formulazioni e concentrazioni della dose

Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e ragazzi 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 frequenza di somministrazione non deve essere superiore a una volta ogni 4 ore.

Insufficienza renale

In caso di insufficienza renale è necessario ridurre la dose:

Filtrazione glomerulare:	Dose
10-50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min	500 mg ogni 8 ore

Nelle seguenti situazioni si deve valutare la somministrazione dalla dose giornaliera efficace, fino a un massimo di 60 mg/kg/die (fino a un massimo di 3 g/die):

Adulti di peso inferiore a 50 kg,

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico

Disidratazione

Malnutrizione cronica

Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o sindrome di Gilbert si devono ridurre la dose o la frequenza di somministrazione.

La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni; nei bambini più grandi (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.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale. I granuli devono essere posti direttamente sulla lingua e ingeriti senz'acqua. È possibile bere un po' d'acqua successivamente per sciacquare la bocca.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere assunto a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza renale
- Epatite acuta
- Trattamento concomitante con medicinali che influenzano la funzione epatica
- Abuso di alcol

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio è necessario accertarsi che eventuali medicinali assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo può essere somministrato solo 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).
- Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Anemia emolitica

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

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

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 (MOH - *medication-overuse headache*) 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.

In generale l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di un'associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare un danno 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 in concomitanza altri medicinali contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in un'unica somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in questi casi il paziente non perde coscienza, ma si deve richiedere immediatamente assistenza medica. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei

bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificata eccetto in caso di inefficacia.

L'interruzione repentina 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 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.

Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare paracetamolo in associazione a induttori del CYP3A4 o di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbital e carbamazepina.

È indicata cautela nel somministrare paracetamolo a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2)) o insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata).

Durante il trattamento con paracetamolo non si deve assumere alcol.

I rischi di sovradosaggio sono più elevati nei pazienti che presentano un'epatopatia alcolica non cirrotica. È indicata cautela nei casi di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

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).

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).

Questo medicinale contiene sorbitolo e saccarosio. I pazienti con affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di α -D-glucosidasi non devono assumere questo medicinale. Dosi superiori a quelle raccomandate comportano il rischio di un gravissimo danno epatico. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato con la massima tempestività (vedere paragrafo 4.9).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, causando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti in trattamento concomitante con probenecid la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

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 e/o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali barbiturici, carbamazepina, fenitoina, rifampicina, isoniazide, e l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone) possono aumentare l'epatotossicità del paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza a sviluppare neutropenia. Questo medicinale deve pertanto essere somministrato insieme ad AZT esclusivamente dietro consiglio del medico.

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

L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'esordio dell'effetto del paracetamolo.

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

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per più di una settimana potenzia l'effetto degli anticoagulanti, in particolare del warfarin. Pertanto la somministrazione del paracetamolo per un periodo prolungato in pazienti trattati con anticoagulanti deve essere sottoposta a supervisione medica. L'assunzione occasionale di paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Effetti sui risultati delle analisi 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 2 volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid, è opportuno valutare la riduzione della dose del paracetamolo.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici derivanti dall'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non indicano effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sulle gravidanze esposte a sovradosaggi non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazione. Gli studi sulla tossicità riproduttiva con la somministrazione orale non hanno mostrato alcuna malformazione, né effetti fetotossici.

Di conseguenza, in normali condizioni d'impiego, il paracetamolo può essere usato per tutta la durata della gravidanza, dopo debita valutazione del rapporto rischi-benefici.

Durante la gravidanza il paracetamolo non deve essere assunto per periodi prolungati, a dosi elevate o in associazione ad altri medicinali, poiché la sicurezza d'uso in questi casi non è stata stabilita.

Allattamento

Dopo uso orale il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riferiti effetti indesiderati nei neonati allattati con latte materno. Durante l'allattamento con latte materno è possibile usare dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

Il paracetamolo 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

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: molto comune (1/10); comune (da 1/100 a <1/10); non comune (da 1/1000 a <1/100); raro (da 1/10.000 a <1/1000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Anemia non emolitica e depressione midollare, trombocitopenia, patologie piastriniche, patologie delle cellule staminali.
	Molto raro:	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, stato confusionale, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Raro:	Tremore, cefalea
Patologie dell'occhio	Raro:	Visione anomala.
Patologie cardiache	Raro:	Edema.
Patologie gastrointestinali	Raro:	Pancreatite acuta e cronica, emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro:	Funzionalità epatica anomala, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto raro:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro:	Reazioni anafilattiche, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Raro:	Nefropatie e disturbi tubulari.
	Molto raro:	piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	Capogiri (escluse le vertigini), malessere, piresia, sedazione, interazione farmacologica.
	Molto raro:	Reazione di ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro:	Sovradosaggio e avvelenamento.

Il paracetamolo è stato utilizzato diffusamente e le segnalazioni di reazioni avverse sono rare e generalmente associate al sovradosaggio.

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

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.

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 7.5 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 140 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 (NAC) appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio. L'N-acetilcisteina può fornire protezione anche dopo dieci ore, ma in questi casi viene somministrato un trattamento prolungato.

Istituire il 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 meccanismo alla base dell'azione analgesica non è stato ancora completamente definito. 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 concentrazioni plasmatiche massime 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 sovrapponibili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo alla concentrazione massima: 0,5–2 ore; concentrazioni plasmatiche massime: 5–20 microgrammi (μg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo all'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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo,
Talco,
Butilmetacrilato polimero basico,
Magnesio ossido leggero,
Ipromellosa,
Caramellosa sodica,
Acido stearico,
Sodio laurilsolfato,
Magnesio stearato (Ph.Eur.),
Biossido di titanio (E171),
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, propilenglicole (E1520), triacetina (E1518), maltolo (E636)),

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

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.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in alluminio.

10, 20 bustine

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 – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

042008033 - "500 MG GRANULATO GUSTO FRAGOLA/VANGLIA" 10 BUSTINE IN AL

042008045 - "500 MG GRANULATO GUSTO FRAGOLA/VANGLIA" 20 BUSTINE IN AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINEBRIV analgesico e antipiretico
“500 mg granulato gusto capuccino”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetto noto:

Contiene sorbitolo (E420), 801 mg/bustina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustine

Granuli di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SINEBRIV analgesico e antipiretico è usato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

L'intervallo di somministrazione specifico dipende dai sintomi e dalla dose giornaliera massima. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustina da 500 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose giornaliera massima [bustine]
26 kg -40 kg (8 anni – 12 anni)	500 mg di paracetamolo (1 bustina)	1500 mg di paracetamolo (3 bustine)
> 40 kg (bambini al di sopra dei 12 anni d'età e adulti)	500 - 1000 mg di paracetamolo (1 – 2 bustine)	3000 mg di paracetamolo (6 bustine da 500 mg)

Gruppi di pazienti speciali

Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o con sindrome di Gilbert si deve ridurre la dose o prolungare l'intervallo di somministrazione.

Pazienti con ridotta funzione 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 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.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesta la correzione della dose.

Bambini e adolescenti con ridotto peso corporeo

Paracetamolo bustine da 500 mg

Le bustine di paracetamolo da 500 mg non sono indicate rispettivamente in bambini al di sotto degli 8 anni d'età e in bambini con peso inferiore a 26 kg. Per i pazienti di questo gruppo sono disponibili altre formulazioni e concentrazioni della dose

Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e ragazzi 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 frequenza di somministrazione non deve essere superiore a una volta ogni 4 ore.

Insufficienza renale

In caso di insufficienza renale è necessario ridurre la dose:

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

Nelle seguenti situazioni si deve valutare la somministrazione dalla dose giornaliera efficace, fino a un massimo di 60 mg/kg/die (fino a un massimo di 3 g/die):

Adulti di peso inferiore a 50 kg,
Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico
Disidratazione
Malnutrizione cronica
Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o sindrome di Gilbert si devono ridurre la dose o la frequenza di somministrazione.

La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni; nei bambini più grandi (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.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale. I granuli devono essere posti direttamente sulla lingua e ingeriti senz'acqua. È possibile bere un po' d'acqua successivamente per sciacquare la bocca.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere assunto a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza renale
- Epatite acuta
- Trattamento concomitante con medicinali che influenzano la funzione epatica
- Abuso di alcol

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio è necessario accertarsi che eventuali medicinali assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo può essere somministrato solo 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)
- Carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi
- Anemia emolitica

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

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

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 (MOH - *medication-overuse headache*) 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.

In generale l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di un'associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare un danno 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 in concomitanza altri medicinali contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in un'unica somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in questi casi il paziente non perde coscienza, ma si deve richiedere immediatamente assistenza medica. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificata eccetto in caso di inefficacia.

L'interruzione repentina 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 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.

Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare paracetamolo in associazione a induttori del CYP3A4 o di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbital e carbamazepina.

È indicata cautela nel somministrare paracetamolo a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2)) o insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata).

Durante il trattamento con paracetamolo non si deve assumere alcol.

I rischi di sovradosaggio sono più elevati nei pazienti che presentano un'epatopatia alcolica non cirrotica. È indicata cautela nei casi di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

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).

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).

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Dosi superiori a quelle raccomandate comportano il rischio di un gravissimo danno epatico. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato con la massima tempestività (vedere paragrafo 4.9).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, causando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti in trattamento concomitante con probenecid la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

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. L'assunzione cronica di alcol e/o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, isoniazide, l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, primidone) possono aumentare l'epatotossicità del paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza a sviluppare neutropenia. Questo medicinale deve pertanto essere somministrato insieme ad AZT esclusivamente dietro consiglio del medico.

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

L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'esordio dell'effetto del paracetamolo.

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

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per più di una settimana potenzia l'effetto degli anticoagulanti, in particolare del warfarin. Pertanto la somministrazione del paracetamolo per un periodo prolungato in pazienti trattati con anticoagulanti deve essere sottoposta a supervisione medica. L'assunzione occasionale di paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Effetti sui risultati delle analisi 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 2 volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid, è opportuno valutare la riduzione della dose del paracetamolo.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici derivanti dall'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non indicano effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sulle gravidanze esposte a sovradosaggi non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazione. Gli studi sulla tossicità riproduttiva con la somministrazione orale non hanno mostrato alcuna malformazione, né effetti fetotossici.

Di conseguenza, in normali condizioni d'impiego, il paracetamolo può essere usato per tutta la durata della gravidanza, dopo debita valutazione del rapporto rischi-benefici.

Durante la gravidanza il paracetamolo non deve essere assunto per periodi prolungati, a dosi elevate o in associazione ad altri medicinali, poiché la sicurezza d'uso in questi casi non è stata stabilita.

Allattamento

Dopo uso orale il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riferiti effetti indesiderati nei neonati allattati seno con latte materno. Durante l'allattamento seno con latte materno è possibile usare dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

Il paracetamolo 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

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Anemia non emolitica e depressione midollare, trombocitopenia, patologie piastriniche, patologie delle cellule staminali.
	Molto raro:	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, stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso	Raro:	Tremore, cefalea
Patologie dell'occhio	Raro:	Visione anomala.
Patologie cardiache	Raro:	Edema.
Patologie gastrointestinali	Raro:	Pancreatite acuta e cronica, emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro:	Funzionalità epatica anomala, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto raro:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro:	Reazioni anafilattiche, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Raro:	Nefropatie e disturbi tubulari.
	Molto raro:	piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	Capogiri (escluse le vertigini), malessere, piresia, sedazione, interazione farmacologica.
	Molto raro:	Reazione di ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro:	Sovradosaggio e avvelenamento.

Il paracetamolo è stato utilizzato diffusamente e le segnalazioni di reazioni avverse sono rare e generalmente associate al sovradosaggio.

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

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.

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 7.5 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 140 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 (NAC) appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio. L'N-acetilcisteina può fornire protezione anche dopo dieci ore, ma in questi casi viene somministrato un trattamento prolungato.

Istituire il 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 meccanismo alla base dell'azione analgesica non è stato ancora completamente definito. 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 concentrazioni plasmatiche massime 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 sovrapponibili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo alla concentrazione massima: 0,5–2 ore; concentrazioni plasmatiche massime: 5–20 microgrammi (μg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo all'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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo

Talco

Butilmetacrilato polimero basico

Magnesio ossido leggero

Ipromellosa

Caramellosa sodica

Acido stearico

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato (Ph.Eur.)

Biossido di titanio (E171)

Sucralosio

Simeticone

Aroma al 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.

6.7 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in alluminio.

10, 20 bustine

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 – Reykjavikurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

042008072 - "500 MG GRANULATO GUSTO CAPPUCCINO" 10 BUSTINE IN AL

042008084 - "500 MG GRANULATO GUSTO CAPPUCCINO" 20 BUSTINE IN AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINEBRIV analgesico e antipiretico

“1 g granulato gusto cappuccino”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 1 g di paracetamolo.

Eccipienti con effetto noto:

Contiene sorbitolo (E420), 806 mg/bustina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustine

Granuli di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SINEBRIV analgesico e antipiretico è usato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

L'intervallo di somministrazione specifico dipende dai sintomi e dalla dose giornaliera massima. In ogni caso, non deve essere inferiore alle 4 ore.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere utilizzato per oltre tre giorni senza consultare il medico.

Bustina da 1 g

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose giornaliera massima [bustine]
40 kg (bambini al di sopra dei 12 anni d'età e adulti)	1 g di paracetamolo (1 bustina)	3 g di paracetamolo (3 bustine da 1 g)

pieno.

Gruppi di pazienti speciali

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o con sindrome di Gilbert si deve ridurre la dose o prolungare l'intervallo di somministrazione.

Pazienti con ridotta funzione 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 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.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesta la correzione della dose.

Bambini e adolescenti con ridotto peso corporeo

Paracetamolo bustine da 1000 mg

Le bustine di paracetamolo da 1000 mg non sono indicate rispettivamente in bambini al di sotto degli 12 anni d'età e in bambini con peso inferiore a 40 kg. Per i pazienti di questo gruppo sono disponibili altre formulazioni e concentrazioni della dose

Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e ragazzi 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 frequenza di somministrazione non deve essere superiore a una volta ogni 4 ore.

Insufficienza renale

In caso di insufficienza renale è necessario ridurre la dose:

Filtrazione glomerulare:	Dose
10-50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min	500 mg ogni 8 ore

Nelle seguenti situazioni si deve valutare la somministrazione dalla dose giornaliera efficace, fino a un massimo di 60 mg/kg/die (fino a un massimo di 3 g/die):

Adulti di peso inferiore a 50 kg,

Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)

Alcolismo cronico

Disidratazione

Malnutrizione cronica

Ridotta funzione epatica o renale

Nei pazienti con ridotta funzione epatica o renale o sindrome di Gilbert si devono ridurre la dose o la frequenza di somministrazione.

La formulazione in bustine non è consigliata nei bambini di età inferiore a 4 anni; nei bambini più grandi (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.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale. I granuli devono essere posti direttamente sulla lingua e ingeriti senz'acqua. È possibile bere un po' d'acqua successivamente per sciacquare la bocca.

SINEBRIV analgesico e antipiretico non deve essere assunto a stomaco

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Grave insufficienza renale
- Epatite acuta
- Trattamento concomitante con medicinali che influenzano la funzione epatica
- Abuso di alcol

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio è necessario accertarsi che eventuali medicinali assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

Il paracetamolo può essere somministrato solo 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)
- Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Anemia emolitica.

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

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

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 (MOH - *medication-overuse headache*) 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

In generale l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di un'associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare un danno 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 in concomitanza altri medicinali contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in un'unica somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in questi casi il paziente non perde coscienza, ma si deve richiedere immediatamente assistenza medica. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione con un altro antipiretico non è giustificata eccetto in caso di inefficacia.

L'interruzione repentina 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 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.

Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare paracetamolo in associazione a induttori del CYP3A4 o di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbital e carbamazepina.

È indicata cautela nel somministrare paracetamolo a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2)) o insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata).

Durante il trattamento con paracetamolo non si deve assumere alcol.

I rischi di sovradosaggio sono più elevati nei pazienti che presentano un'epatopatia alcolica non cirrotica. È indicata cautela nei casi di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

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).

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).

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Dosi superiori a quelle raccomandate comportano il rischio di un gravissimo danno epatico. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato con la massima tempestività (vedere paragrafo 4.9).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, causando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti in trattamento concomitante con probenecid la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

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. L'assunzione cronica di alcol e/o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici, quali rifampicina, isoniazide, l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e alcuni aniepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, primidone) possono aumentare l'epatotossicità del paracetamolo a causa di una formazione maggiore e più rapida di metaboliti tossici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza a sviluppare neutropenia. Questo medicinale deve pertanto essere somministrato insieme ad AZT esclusivamente dietro consiglio del medico.

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

L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'esordio dell'effetto del paracetamolo.

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

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per più di una settimana potenzia l'effetto degli anticoagulanti, in particolare del warfarin. Pertanto la somministrazione del paracetamolo per un periodo prolungato in pazienti trattati con anticoagulanti deve essere sottoposta a supervisione medica. L'assunzione occasionale di paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Effetti sui risultati delle analisi 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 2 volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid, è opportuno valutare la riduzione della dose del paracetamolo.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici derivanti dall'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non indicano effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sulle gravidanze esposte a sovradosaggi non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazione. Gli studi sulla tossicità riproduttiva con la somministrazione orale non hanno mostrato alcuna malformazione, né effetti fetotossici.

Di conseguenza, in normali condizioni d'impiego, il paracetamolo può essere usato per tutta la durata della gravidanza, dopo debita valutazione del rapporto rischi-benefici.

Durante la gravidanza il paracetamolo non deve essere assunto per periodi prolungati, a dosi elevate o in associazione ad altri medicinali, poiché la sicurezza d'uso in questi casi non è stata stabilita.

Allattamento

Dopo uso orale il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riferiti effetti indesiderati nei neonati allattati al seno con latte materno. Durante l'allattamento al seno con latte materno è possibile usare dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

Il paracetamolo 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

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $1/100$ a $<1/10$); non comune (da $1/1000$ a $<1/100$); raro (da $1/10.000$ a $<1/1000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro:	Anemia non emolitica e depressione midollare, trombocitopenia, patologie piastriniche, patologie delle cellule staminali.
	Molto raro:	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, stato confusionale, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Raro:	Tremore, cefalea
Patologie dell'occhio	Raro:	Visione anomala.
Patologie cardiache	Raro:	Edema.

Patologie gastrointestinali	Raro:	Pancreatite acuta e cronica, emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro:	Funzionalità epatica anomala, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto raro:	Epatotossicità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro:	Reazioni anafilattiche, prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
Patologie renali e urinarie	Raro:	Nefropatie e disturbi tubulari.
	Molto raro:	piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	Capogiri (escluse le vertigini), malessere, piresia, sedazione, interazione farmacologica.
	Molto raro:	Reazione di ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro:	Sovradosaggio e avvelenamento.

Il paracetamolo è stato utilizzato diffusamente e le segnalazioni di reazioni avverse sono rare e generalmente associate al sovradosaggio.

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

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.

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 7.5 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 140 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 (NAC) appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio. L'N-acetilcisteina può fornire protezione anche dopo dieci ore, ma in questi casi viene somministrato un trattamento prolungato.

Istituire il 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 meccanismo alla base dell'azione analgesica non è stato ancora completamente definito. 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 concentrazioni plasmatiche massime 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 sovrapponibili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo alla concentrazione massima: 0,5–2 ore; concentrazioni plasmatiche massime: 5–20 microgrammi (μg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo all'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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo

Talco

Butilmetacrilato polimero basico

Ipromellosa

Magnesio ossido leggero

Acido stearico

Caramellosa sodica

Sodio laurilsolfato

Biossido di titanio (E171)

Sucralosio

Magnesio stearato (Ph.Eur.)

Simeticone

Aroma al 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 in alluminio.

10, 20 bustine

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 – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

042008058 - "1000 MG GRANULATO GUSTO CAPPUCCINO" 10 BUSTINE IN AL

042008060 - "1000 MG GRANULATO GUSTO CAPPUCCINO" 20 BUSTINE IN AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO