

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Aurobindo Pharma Italia 1000 mg polvere per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina contiene 1000 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetto noto:

Contiene 380 mg di saccarosio per bustina.

Contiene 40 mg di aspartame per bustina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Polvere granulare da bianca a quasi bianca con aroma di arancia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracetamolo Aurobindo Pharma Italia 1000 mg è indicato nei bambini e negli adolescenti di età superiore ai 16 anni per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Non usare Paracetamolo Aurobindo Pharma Italia per più di tre giorni senza il consiglio del medico.

Bustine da 1000 mg

Peso corporeo (età)	Dose singola [bustina]	Dose massima giornaliera [bustine]
> 55 kg (bambini al di sopra dei 16 anni e adulti)	1000 mg di paracetamolo (1 bustina)	3000 mg di paracetamolo (3 bustine da 1000 mg)

La bustina non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni di età.

Gruppi speciali di pazienti

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può ridurre la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti la durata dell'intervallo tra due dosi deve essere di un minimo di 8 ore. Non si deve superare la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

Pazienti anziani

L'esperienza indica che il dosaggio normale per gli adulti è solitamente appropriato. Tuttavia, in soggetti anziani fragili, immobilizzati o in pazienti anziani con danno renale o compromissione epatica, può essere appropriata una riduzione della quantità o della frequenza della somministrazione.

Bambini e adolescenti con basso peso corporeo

Paracetamolo 1000 mg in bustine

Paracetamolo 1000 mg in bustine non è adatto nei bambini rispettivamente al di sotto dei 16 anni di età e meno di 55 kg di peso corporeo. Per questo gruppo di pazienti sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

Per tutte le indicazioni:

Adulti, anziani e adolescenti di età superiore ai 16 anni: La dose abituale è 500 – 1000 mg ogni 4-6 ore fino a un massimo di 3 g al giorno.

La dose non deve essere ripetuta ad intervalli inferiori alle 4 ore.

Danno renale

Quando si somministra paracetamolo a pazienti con danno renale, si raccomanda di ridurre la dose e di aumentare l'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione ad almeno 6 ore salvo diverse istruzioni del medico. Vedere la seguente tabella:

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

Questo medicinale non è adatto a pazienti con insufficienza renale quando è necessaria una dose ridotta. Per questa circostanza sono disponibili forme più appropriate.

Compromissione epatica:

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

La dose giornaliera non deve superare 2 g/die salvo diverse indicazioni del medico.

Nelle seguenti situazioni la dose giornaliera massima non deve superare 60 mg/kg/die (fino ad un massimo di 2 g/die), salvo diverse indicazioni del medico:

- Adulti con peso inferiore ai 50 kg
- Alcolismo cronico
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Agitare la bustina prima dell'uso.

Versare il contenuto della bustina in un bicchiere e aggiungere una piccola quantità di liquido (ad es. acqua, latte, succo di frutta).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio, ci si deve accertare che nessuno dei medicinali presi in concomitanza contenga paracetamolo.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nelle seguenti circostanze (vedere paragrafo 4.2 dove rilevante):

- Compromissione epatica
- Alcolismo cronico
- Danno epatico ($VFG \leq 50$ ml/min)
- Sindrome di Gilbert (ittero familiare non emolitico)
- Trattamento concomitante con medicinali che alterano la funzionalità epatica
- Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Anemia emolitica
- Deplezione di glutatione
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica
- Peso inferiore ai 50 kg

In caso di febbre alta o segni di infezione secondaria o persistenza dei sintomi per più di 3 giorni, si deve consultare il medico.

In generale, i medicinali a base di paracetamolo devono essere presi senza consiglio del medico o del dentista solo per pochi giorni e a dosi non elevate.

In seguito all'uso scorretto, a dosi elevate e a lungo termine di analgesici, può verificarsi cefalea che non può essere trattata con dosi più elevate del medicinale.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare un'associazione di numerose sostanze analgesiche, può portare a danno renale permanente con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente. I pazienti devono essere consigliati di non assumere in concomitanza altri medicinali contenenti paracetamolo. L'assunzione di dosi multiple giornaliere in una sola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato; in tal caso non si verifica perdita di coscienza. Tuttavia si deve cercare immediatamente assistenza medica.

La brusca interruzione dopo uso scorretto, a dosi elevate e a lungo termine di analgesici può condurre a cefalee, affaticamento, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi di astinenza si risolvono entro pochi giorni. Fino a quel momento, si deve evitare l'ulteriore assunzione di analgesici e non deve essere ricominciata senza consiglio del medico.

Si deve prestare cautela quando paracetamolo viene usato in associazione con induttori di CYP3A4 o con l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbitale e carbamazepina.

Si consiglia cautela nella somministrazione di paracetamolo in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2)) o insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata). Durante il trattamento con paracetamolo non si devono assumere alcolici.

I rischi del sovradosaggio sono maggiori nei pazienti con malattia epatica alcolica non cirrotica. Si deve prestare cautela nei casi di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso la dose giornaliera non deve superare 2 grammi.

Si deve cercare immediato consiglio medico in casi di sovradosaggio anche se il paziente sta bene a causa del rischio di danno epatico irreversibile (vedere paragrafo 4.9).

Si consiglia cautela nei pazienti asmatici sensibili all'acido acetilsalicilico, poiché è stato segnalato lieve broncospasmo con paracetamolo (reazione crociata).

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o carenza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Dosi maggiori di quelle raccomandate comportano il rischio di danno epatico molto grave. Deve essere somministrato un antidoto il prima possibile (vedere paragrafo 4.9).

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

L'automedicazione con paracetamolo deve essere limitata quando si assumono anticonvulsivanti poiché con l'uso concomitante di entrambi i medicinali, la tossicità epatica è potenziata e la biodisponibilità di paracetamolo è ridotta, in particolare quando si usano dosi elevate di paracetamolo (vedere paragrafo 5.4).

Interferenza con gli esami di laboratorio

Il paracetamolo può influenzare il test per l'acido urico tramite acido fosforico wolframato e i test della glicemia tramite glucosio-ossidasi-perossidasi. Probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance di paracetamolo tramite inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Per il trattamento concomitante con probenecid si deve considerare una riduzione della dose di paracetamolo.

Eccipienti

Questo medicinale contiene aspartame e saccarosio:

Aspartame contiene una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per chi è affetto da fenilchetonuria. Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

I pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al fruttosio o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame di paracetamolo all'acido glucuronico, portando così ad una riduzione della clearance di paracetamolo di circa 2 volte. Nei pazienti che assumono probenecid in concomitanza, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il paracetamolo viene estensivamente metabolizzato nel fegato e pertanto può interagire con altri medicinali che utilizzano la stessa via metabolica o che sono in grado di inibire o indurre queste vie metaboliche. L'assunzione cronica di alcol e/o l'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici come rifampicina, isoniazide, erba di San Giovanni (hypericum) e alcuni epilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, primidone) possono aumentare la tossicità epatica di paracetamolo a causa dell'aumentata e più rapida formazione di metaboliti tossici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza alla neutropenia. Questo medicinale deve pertanto essere somministrato in concomitanza con AZT solo su consiglio del medico.

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

Colestiramina riduce l'assorbimento di paracetamolo, e pertanto non deve essere somministrata entro un'ora dalla somministrazione di paracetamolo.

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

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici di acido acetilsalicilico e cloramfenicolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici sull'uso orale di dosi terapeutiche di paracetamolo non indicano effetti avversi sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Studi sulla riproduzione con la somministrazione orale non hanno mostrato malformazioni o effetti tossici sul feto.

Di conseguenza, in condizioni normali d'uso, il paracetamolo può essere usato per tutta la durata della gravidanza, dopo una valutazione del profilo rischio-beneficio.

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

Allattamento

Dopo la somministrazione orale, il paracetamolo è escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono segnalati effetti indesiderati sui lattanti. Questo medicinale può essere usato durante l'allattamento al seno, alle dosi terapeutiche.

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

Paracetamolo non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non sono stati condotti studi degli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alle dosi terapeutiche si manifestano pochi effetti indesiderati.

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Agranulocitosi (uso a lungo termine), trombocitopenia, porpora trombocitopenica, leucopenia, anemia emolitica, disturbi piastrinici, disturbi delle cellule staminali.
	Molto raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità (escluso angioedema).
	Molto raro	Ipersensibilità (angioedema, difficoltà di ventilazione, iperidrosi, nausea, ipotensione, shock, reazione anafilattica), che richiedono l'interruzione del trattamento
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Raro	Depressione non altrimenti specificata, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Raro	Tremore non altrimenti specificato, cefalea non altrimenti specificata.
Patologie dell'occhio	Raro	Visione anormale.
Patologie cardiache	Raro	Edema.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Broncospasmo in pazienti sensibili all'aspirina e altri FANS
Patologie gastrointestinali	Raro	Emorragia non altrimenti specificata, dolore addominale non altrimenti specificato, diarrea non altrimenti specificata, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro	Funzionalità epatica anormale, insufficienza

	Molto raro	epatica, necrosi epatica, ittero. Epatotossicità.
		La somministrazione di 6 grammi di paracetamolo può già portare a danno epatico (nei bambini: più di 140 mg/kg); dosi più elevate causano necrosi epatica irreversibile.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria
	Molto raro Non nota	Sono state segnalate reazioni cutanee gravi: Pustolosi esantematica generalizzata acuta, necrolisi tossica, dermatosi indotta da farmaco, sindrome di Stevens-Johnson
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Piuria sterile (urine torbide) ed effetti indesiderati a livello renale (danno renale grave, nefrite interstiziale, ematuria, enuresi)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Capogiro (escluse le vertigini), malessere, piresia, sedazione, interazione farmacologica non altrimenti specificata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro	Sovradosaggio e avvelenamento

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con paracetamolo può causare danno epatico che può essere letale.

Generalmente i sintomi compaiono nelle prime 24 ore e possono includere: nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale, oppure i pazienti possono essere asintomatici.

Il sovradosaggio con paracetamolo può causare necrosi delle cellule epatiche che può indurre necrosi completa e irreversibile che causa insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può portare a coma e morte. Simultaneamente, sono stati osservati livelli aumentati delle transaminasi epatiche (AST, ALT), deidrogenasi lattata e bilirubina insieme a livelli aumentati di protrombina che possono comparire tra 12 e 48 ore dopo la somministrazione.

Il danno epatico è probabile negli adulti che hanno assunto quantità maggiori di paracetamolo rispetto a quelle raccomandate. Si ritiene che eccessive quantità di metaboliti tossici si leghino in maniera irreversibile al tessuto epatico.

Alcuni pazienti possono essere a maggior rischio di danno epatico dovuto a tossicità di paracetamolo;

I fattori di rischio includono:

- pazienti con malattia epatica
- pazienti anziani
- bambini piccoli
- pazienti in trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbitone, fenitoina, primidone, rifampicina, erba di San Giovanni e altri induttori degli enzimi epatici
- pazienti che consumano regolarmente quantità maggiori di etanolo rispetto a quelle raccomandate
- pazienti con deplezione del glutatione, ad es. disturbi alimentari, fibrosi cistica, infezione da HIV, inedia, cachessia.

Può inoltre svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta.

Sono state inoltre segnalate aritmie cardiache e pancreatite.

Procedura di emergenza:

Trasferire immediatamente in ospedale

Effettuare degli esami del sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo. In caso di sovradosaggio singolo acuto, la concentrazione di paracetamolo deve essere misurata 4 ore dopo l'ingestione. Se il paracetamolo è stato ingerito nell'ora precedente deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo.

L'antidoto N-acetilcisteina deve essere somministrato il prima possibile, secondo le linee guida nazionali di trattamento.

Deve essere attuato un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato del tutto determinato. Paracetamolo può agire principalmente tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e in misura minore attraverso un'azione periferica, bloccando la generazione dell'impulso del dolore. L'azione periferica può anche essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi o delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente paracetamolo produce l'effetto antipiretico agendo a livello centrale sul centro di regolazione del calore nell'ipotalamo per produrre vasodilatazione che dà luogo a un aumentato afflusso di sangue attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale comporta probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di paracetamolo per via orale è rapido e completo. I picchi di concentrazione plasmatica si raggiungono da 30 a 60 minuti dopo l'ingestione.

Distribuzione

Il paracetamolo viene distribuito rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono sovrapponibili. Il legame alle proteine è basso. Il tempo per raggiungere la massima concentrazione 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 vie metaboliche principali: acido glucuronico e coniugato dell'acido solforico. Quest'ultima via viene rapidamente saturata a dosi più elevate rispetto alla dose terapeutica. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, produce la formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinoneimina) che in normali condizioni d'uso viene rapidamente detossificata dal glutatone ed eliminata nelle urine dopo coniugazione con cisteina e acido mercapturico. Al contrario, quando si verifica intossicazione massiva, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente attraverso le urine. Il 90% della dose ingerita viene eliminata attraverso i reni entro 24 ore, principalmente come glucuronide (60-80%) e coniugati di solfato (20-30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: nei casi di insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) l'eliminazione di paracetamolo e dei suoi metaboliti è ritardata.

Pazienti anziani: La capacità di coniugazione non è modificata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli esperimenti sull'animale sulla tossicità acuta, subcronica e cronica di paracetamolo nel ratto e nel topo, sono stati osservati lesioni gastrointestinali, alterazione delle cellule del sangue, degenerazione del fegato e del parenchima renale, addirittura necrosi. Le cause di queste alterazioni vengono attribuite al meccanismo d'azione da un lato e al metabolismo di paracetamolo dall'altro.

Studi estesi non hanno mostrato evidenze di un rischio genotossico rilevante di paracetamolo alle dosi terapeutiche, ovvero non tossiche.

Studi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno fornito evidenze di effetti cancerogeni a dosaggio non epatotossici di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Studi nell'animale non hanno fornito evidenze di tossicità per la riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Saccarina sodica
Aspartame
Povidone (K-30)
Aroma all'arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Paracetamolo Aurobindo Pharma Italia 1000 mg polvere per soluzione orale è commercializzato in bustine di carta/PE/alluminio/PE.

Confezioni da 10, 12, 16, 20 e 40 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)

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

045591017 - "1000 mg polvere per soluzione orale" 10 bustine
045591029 - "1000 mg polvere per soluzione orale" 12 bustine
045591031 - "1000 mg polvere per soluzione orale" 16 bustine
045591043 - "1000 mg polvere per soluzione orale" 20 bustine
045591056 - "1000 mg polvere per soluzione orale" 40 bustine

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/08/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco