

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo e Codeina Accord 500/30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina fosfato emiidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa bianca, ovale (17 mm x 8,5 mm), biconvessa, contrassegnata con "LK" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracetamolo e Codeina Accord è indicato nei pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) per alleviare il dolore severo.

Paracetamolo e Codeina Accord è indicato nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni per il trattamento del dolore acuto moderato che non è adeguatamente controllato da altri analgesici come il paracetamolo o l'ibuprofene (da solo).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Paracetamolo e Codeina Accord deve essere usato alla dose minima efficace per il più breve periodo di tempo. Questa dose può essere assunta fino a 4 volte al giorno. La dose massima giornaliera di codeina non deve superare i 240 mg.

La durata del trattamento deve essere limitata a 3 giorni e se non si ottiene un efficace sollievo dal dolore, il paziente/chi si prende cura del paziente deve essere consigliato di chiedere il parere di un medico.

Adulti (dai 18 anni in su):

Da una a due compresse ad intervalli non inferiori alle 6 ore fino ad un massimo di quattro somministrazioni nelle 24 ore.

Non superare le otto compresse nelle 24 ore.

Anziani:

Il dosaggio iniziale deve essere ridotto alla metà del dosaggio raccomandato e deve essere aggiustato in base alle esigenze individuali e alle condizioni mediche generali.

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 16 ai 18 anni:

La dose deve basarsi principalmente sul componente codeina e sul peso corporeo. La dose singola raccomandata di codeina è di 0,5 - 1 mg di codeina/kg, ogni 6 ore, massimo 4 volte al giorno.

La dose di Paracetamolo e Codeina Accord deve essere aggiustata in modo che il componente paracetamolo non superi i 15 mg/kg/dose (fino a 60 mg/kg/giorno).

Da una a due compresse ogni 6 ore fino a un massimo di quattro dosi nelle 24 ore. Non superare le 8 compresse nelle 24 ore. La dose massima giornaliera di codeina non deve superare i 240 mg.

Adolescenti dai 12 ai 15 anni:

La dose deve basarsi principalmente sul componente codeina e sul peso corporeo. La dose singola raccomandata di codeina è di 0,5 - 1 mg di codeina/kg, ogni 6 ore, massimo 4 volte al giorno.

La dose di Paracetamolo e Codeina Accord deve essere aggiustata in modo che il componente paracetamolo non superi i 15 mg/kg/dose (fino a 60 mg/kg/die).

Una compressa ogni 6 ore fino a un massimo di quattro dosi nelle 24 ore. Non superare le 4 compresse nelle 24 ore. La dose massima giornaliera di codeina non deve superare i 120 mg.

Bambini di età inferiore a 12 anni:

Paracetamolo e Codeina Accord non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni a causa del rischio di tossicità da oppioidi dovuto al metabolismo variabile e imprevedibile della codeina in morfina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione renale:

Si raccomanda, quando si somministra paracetamolo a pazienti con compromissione renale, di ridurre la dose e di aumentare l'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione ad almeno 6 ore. Vedere la tabella di seguito.

Velocità di filtrazione glomerulare	Dose
10-50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
<10ml/min	500 mg ogni 8 ore

Compromissione epatica:

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra le somministrazioni prolungato. La dose giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g/die.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 60 mg/kg/giorno (fino a un massimo di 2 g al giorno) nelle seguenti situazioni:

- Peso inferiore a 50 kg
- Alcolismo cronico
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica

Modo di somministrazione

Per la somministrazione orale

4.3 Controindicazioni

- In tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono ad interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno a causa di un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).
- In caso di parto imminente o in caso di rischio di parto prematuro (vedere paragrafo 4.6).
- Nelle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Nei pazienti per i quali è noto che sono metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6.
- In pazienti ipersensibili al paracetamolo o alla codeina, o ipersensibili ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- In pazienti con asma acuto, depressione respiratoria, alcolismo acuto, lesioni alla testa, aumento della pressione intracranica e in seguito ad interventi chirurgici alle vie biliari.
- In pazienti che sono attualmente in trattamento o che sono entro 14 giorni dall'interruzione della terapia con inibitori delle monoamminossidasi.

- In associazione con sodio oxibato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

- Compromissione epatica
- Alcolismo cronico
- Compromissione renale (GFR \leq 50ml/min)
- Sindrome di Gilbert (ittero familiare non emolitico)
- Trattamento concomitante con medicinali che influenzano la funzione epatica
- Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Anemia emolitica
- Carenza di glutazione
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica
- Peso inferiore a 50 kg
- Anziani

Paracetamolo e Codeina Accord deve essere utilizzato dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in caso di:

- Dipendenza da oppioidi
- Stipsi cronica
- Coscienza alterata
- Funzione respiratoria compromessa e malattia cronica ostruttiva delle vie aeree

Metabolismo del CYP2D6

La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, il suo metabolita attivo. Se un paziente ha una carenza o è completamente privo di questo enzima non si otterrà un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore forte o ultra rapido, vi è un aumento del rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono rapidamente la codeina in morfina, con conseguente incremento dei livelli sierici previsti di morfina.

I sintomi generali di tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupilla miotica, nausea, vomito, costipazione e mancanza di appetito. Nei casi più gravi ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che può essere pericolosa per la vita e molto raramente fatale.

Le stime della prevalenza dei metabolizzatori ultra-rapidi nelle diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	% Prevalenza
Africana/Etiopica	29%
Afroamericana	3.4% - 6.5%
Asiatica	1.2% - 2%
Caucasica	3.6% - 6.5%
Greca	6.0%
Ungherese	1.9%
Nord europea	1% - 2%

Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi e benzodiazepine:

L'uso concomitante di oppioidi, inclusa la codeina, con benzodiazepine può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di

oppioidi e benzodiazepine deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni terapeutiche alternative sono inadeguate.

Se si decide di prescrivere codeina in concomitanza con benzodiazepine, è necessario prescrivere i dosaggi efficaci più bassi e la durata minima dell'uso concomitante e seguire attentamente i pazienti per i segni e i sintomi di sedazione e depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi e alcol:

L'uso concomitante di oppioidi, inclusa la codeina, con alcol può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. L'uso concomitante con alcol non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Uso post-operatorio nei bambini

In letteratura sono stati riportati casi in cui la codeina, somministrata ai bambini post- intervento di tonsillectomia e/o adenoidectomia per l'apnea ostruttiva del sonno, ha portato a rari, ma potenzialmente letali, eventi avversi inclusa la morte (vedere anche paragrafo 4.3). Tutti i bambini hanno ricevuto dosi di codeina che rientravano nell'intervallo di dose appropriato; tuttavia c'erano evidenze che questi bambini fossero metabolizzatori ultra-rapidi o forti nella loro capacità di metabolizzare la codeina in morfina.

Bambini con funzione respiratoria compromessa

La codeina non è raccomandata per l'uso nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa inclusi disturbi neuromuscolari, gravi condizioni cardiache o respiratorie, infezioni delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da morfina.

Paracetamolo e Codeina Accord deve essere somministrato con cautela in alcuni pazienti, come quelli con funzione cardiaca, epatica o renale compromessa, ipotensione, iperplasia prostatica benigna, stenosi uretrale, insufficienza surrenalica (morbo di Addison), ipotiroidismo, sclerosi multipla, colite ulcerosa cronica, e malattie che si presentano con ridotta capacità respiratoria come l'enfisema, la cifoscoliosi e l'obesità grave.

Questo prodotto deve essere usato con grande cautela solo in tutti i pazienti le cui condizioni possono essere esacerbate dagli oppioidi, come quelli che assumono in concomitanza farmaci per il sistema nervoso centrale, quelli con ipertrofia prostatica o quelli con disturbi infiammatori o ostruttivi intestinali. Deve essere usata cautela anche quando si prevede una terapia prolungata.

Un ampio uso di analgesici per alleviare cefalee o emicranie, specialmente a dosi elevate, può portare a cefalee che non devono essere trattati con dosi aumentate del farmaco. In tali casi non si deve continuare a prendere l'analgesico senza aver avuto il parere di un medico.

Usare con cautela nei pazienti con disturbi convulsivi.

Si consiglia cautela nella somministrazione di paracetamolo a pazienti con grave compromissione renale o epatica. I rischi di sovradosaggio sono maggiori in quelli con malattia epatica alcolica. In pazienti con insufficienza della funzione renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min): l'intervallo tra le dosi deve essere aumentato (minimo 8 ore). Vedere paragrafo 4.2. L'epatotossicità può verificarsi con il paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo una breve durata del trattamento e in pazienti senza una disfunzione epatica preesistente (vedere paragrafo 4.8).

Si consiglia cautela nei pazienti con sensibilità all'aspirina e/o ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR): sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) con l'uso di paracetamolo. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si verificano sintomi o segni di SJS e TEN (ad es. eruzione cutanea progressiva spesso con vescicole o lesioni della mucosa), i pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento con Paracetamolo e Codeina Accord e consultare un medico.

I pazienti devono essere avvisati di non superare la dose raccomandata e di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo.

La codeina ha un potenziale primario di dipendenza. Con l'uso prolungato di alte dosi si sviluppano tolleranza, dipendenza psicologica e fisica (dipendenza) con sintomi di astinenza, come irrequietezza e irritabilità, dopo l'interruzione improvvisa del farmaco. Esiste tolleranza crociata con altri oppioidi. Ci si possono aspettare rapide ricadute nei pazienti con dipendenza da oppiacei preesistente (compresi quelli in remissione). La somministrazione deve essere interrotta gradualmente dopo trattamenti prolungati.

Sono stati segnalati casi di abuso di droghe con codeina, inclusi casi in bambini e adolescenti. Si raccomanda particolare cautela per l'uso in bambini, adolescenti, giovani adulti e in pazienti con una storia di abuso di droghe e/o alcol.

Il rischio-beneficio dell'uso continuato deve essere regolarmente valutato dal medico prescrittore.

Il monitoraggio dopo l'uso prolungato deve includere emocromo, funzionalità epatica e funzionalità renale.

Nei pazienti sottoposti a colecistectomia, la codeina può indurre dolore addominale acuto biliare o pancreatico, che di solito si verifica con risultati di laboratorio anomali, suggerendo uno spasmo dello sfintere di Oddi. Paracetamolo e Codeina Accord è controindicato per l'uso in questi pazienti. Sezione 4.3.

Se il paziente ha una tosse produttiva, la codeina può impedire l'espettorazione.

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti di questo medicinale, in particolare alla depressione respiratoria; sono anche più inclini a soffrire di ipertrofia, ostruzione prostatica e compromissione renale legata all'età e hanno una maggiore probabilità di effetti indesiderati dovuti alla ritenzione urinaria indotta da oppioidi.

Pazienti anziani: il dosaggio iniziale deve essere ridotto alla metà del dosaggio raccomandato; questo può essere successivamente aumentato in base alla tolleranza e alle esigenze del paziente. Vedere la sezione 4.2

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (AGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come quelli che usano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, compresa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Paracetamolo e Codeina Accord

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Paracetamolo

Interazioni farmacocinetiche:

Il paracetamolo può aumentare l'emivita di eliminazione del cloramfenicolo. I contraccettivi orali possono aumentare la sua velocità di eliminazione. La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere aumentata dalla metoclopramide o dal domperidone e l'assorbimento ridotto dalla colestiramina. Il rischio di tossicità da paracetamolo può aumentare nei pazienti che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici o farmaci che inducono gli enzimi microsomiali epatici (sostanze che inducono enzimi), come gli antiepilettici (come fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato), rifampicina e alcool.

La co-somministrazione di *flucoxacillina* con paracetamolo può portare ad acidosi metabolica, in particolare nei pazienti che presentano fattori di rischio di deplezione del glutatione, come sepsi, malnutrizione o alcolismo cronico.

La resina chelante può diminuire l'assorbimento intestinale del paracetamolo e potenzialmente può diminuirne l'efficacia se assunta contemporaneamente. In generale, deve esserci un intervallo di più di 2 ore tra l'assunzione della resina e l'assunzione del paracetamolo, se possibile.

Il trattamento con paracetamolo può interferire con il dosaggio dell'acido urico nel sangue con il metodo dell'acido fosfotungstico.

Interazioni farmacodinamiche:

Il paracetamolo può aumentare il rischio di sanguinamento nei pazienti che assumono warfarin, antivitamina K e altre cumarine. Questi pazienti devono essere monitorati per un'appropriata coagulazione e complicanze emorragiche.

Codeina

Interazioni farmacocinetiche:

Inibitori del CYP2D6: la codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 nel suo metabolita attivo morfina. I medicinali che inibiscono l'attività del CYP2D6 possono ridurre l'effetto analgesico della codeina. I pazienti che assumono codeina e inibitori da moderati a forti del CYP2D6 (come chinidina, fluoxetina, paroxetina, bupropione, cinacalcet, metadone) devono essere adeguatamente monitorati per la ridotta efficacia e i segni e i sintomi di astinenza. Se necessario, deve essere preso in considerazione un aggiustamento del trattamento.

Induttori del CYP3A4: i medicinali che inducono l'attività del CYP3A4 possono ridurre l'effetto analgesico della codeina. I pazienti che assumono codeina e induttori del CYP3A4 (come rifampicina, barbiturici, diversi antiepilettici, erba di San Giovanni) devono essere adeguatamente monitorati per la ridotta efficacia e i segni e sintomi di astinenza. Se necessario, deve essere preso in considerazione un aggiustamento del trattamento.

Interazioni farmacodinamiche:

Benzodiazepine e oppioidi:

L'uso concomitante di benzodiazepine e oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo del SNC. Limitare il dosaggio e la durata dell'uso concomitante di benzodiazepine e oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Alcol e oppioidi:

L'uso concomitante di alcol e oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo del SNC. L'uso concomitante con alcol non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici

Una depressione respiratoria indotta dalla codeina può essere potenziata dagli antidepressivi triciclici.

Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)

La somministrazione concomitante di IMAO può potenziare gli effetti sul sistema nervoso centrale e altri effetti collaterali di gravità imprevedibile. Paracetamolo e Codeina Accord >non deve essere usato in pazienti che sono attualmente in trattamento o che sono entro 14 giorni dall'interruzione della terapia con un inibitore della monoaminoossidasi. Vedere la sezione 4.3.

Farmaci antidiarroici antiperistaltici

L'uso concomitante di codeina con farmaci antidiarroici antiperistaltici può aumentare il rischio di stipsi severa e depressione del SNC.

Combinazioni non consigliate con la codeina

Agonisti-antagonisti della morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): effetto analgesico ridotto a causa del blocco del recettore competitivo, con rischio di sindrome da astinenza.

Naltrexone: rischio di effetto analgesico ridotto. Le dosi del derivato della morfina devono essere aumentate se necessario.

Combinazioni da tenere in considerazione:

I pazienti che ricevono altri analgesici narcotici, antitosse, antiipertensivi, antistaminici, antipsicotici, agenti ansiolitici, benzodiazepine, barbiturici, metadone o altri depressori del SNC (incluso l'alcool) in concomitanza con questo farmaco contenente codeina possono presentare depressione additiva del SNC incluso un aumento del rischio di depressione respiratoria.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Paracetamolo e Codeina Accord non deve essere usato in gravidanza. La codeina può causare depressione respiratoria e sindrome da astinenza nei neonati.

Una grande quantità di dati sull'uso del paracetamolo in gravidanza non indicano né malformazioni, né tossicità fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi.

Allattamento

Paracetamolo e Codeina Accord è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). La codeina e il paracetamolo vengono escreti nel latte materno.

La codeina è parzialmente metabolizzata dal citocromo P450 2D6 (CYP2D6) in morfina, che viene escreta nel latte materno. Se le madri che allattano sono metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6, nel loro latte materno possono essere presenti livelli più elevati di morfina. Ciò può provocare sintomi di tossicità da oppioidi sia nella madre che nel bambino allattato al seno. Anche a dosi terapeutiche possono verificarsi eventi avversi pericolosi per la vita o morte neonatale.

Fertilità

Non sono noti effetti di paracetamolo/codeina sulla fertilità umana.

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

Paracetamolo e Codeina Accord può causare sonnolenza, disturbi della coordinazione visomotora e dell'acuità visiva, compromettendo la capacità mentale e/o fisica necessaria per l'esecuzione di compiti potenzialmente pericolosi, come guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi derivanti dai dati storici degli studi clinici sono sia poco frequenti che derivanti da un piccolo numero di pazienti esposti. Di conseguenza, sono elencati di seguito gli eventi, considerati attribuibili, derivanti da un'ampia esperienza successiva alla commercializzazione alla dose terapeutica/marcata, e classificati per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'incidenza delle reazioni avverse da studi clinici controllati e dall'esperienza post-marketing è:

Relativamente al paracetamolo

<i>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</i>	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Trombocitopenia, neutropenia, Leucopenia
	Non nota	Agranulocitosi, anemia emolitica, in particolare nei pazienti con sottostante deficit di glucosio 6-fosfato-deidrogenasi
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità come shock anafilattico, angioedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Broncospasmo
Patologie cutanee e sottocutanee	Molto raro	Eritema, orticaria, rash
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), pustolosi esantematica acuta generalizzata, eruzione fissa da farmaci
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite citolitica, che può portare a insufficienza epatica acuta

Relativamente alla codeina

<i>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</i>	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stato confusionale, disforia, euforia. L'uso a lungo termine comporta anche il rischio di tossicodipendenza.
Disturbi del sistema nervoso	Non nota	Convulsioni, mal di testa, sonnolenza, vertigini, sedazione
Patologie dell'occhio	Non nota	La miosi, la coordinazione visuo-motoria e l'acuità visiva possono essere influenzate negativamente in modo dose-dipendente a dosi più elevate o in pazienti particolarmente sensibili.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Tinnito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Non nota	Stipsi , vomito, nausea, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Prurito
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Stanchezza
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Paracetamolo

Sintomi

Il sovradosaggio di paracetamolo può provocare danni al fegato che possono essere fatali.

I sintomi generalmente compaiono entro le prime 24 ore e possono comprendere: nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale, oppure i pazienti possono essere asintomatici.

Il sovradosaggio di paracetamolo può causare necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica, coagulazione intravascolare disseminata ed encefalopatia che può portare al coma e alla morte. Contemporaneamente, sono stati osservati livelli aumentati delle transaminasi epatiche (AST, ALT), lattato deidrogenasi e bilirubina insieme a livelli aumentati di protrombina che possono manifestarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione.

Il danno epatico è più probabile nei pazienti che hanno assunto quantità di paracetamolo superiori a quelle raccomandate. Si ritiene che quantità eccessive di metabolita tossico si leghino irreversibilmente al tessuto epatico.

Alcuni pazienti possono essere maggiormente a rischio di danni al fegato dovuti alla tossicità del paracetamolo:

I fattori di rischio includono:

- Pazienti con malattie del fegato
- Pazienti anziani
- Bambini piccoli
- Pazienti in trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone, rifampicina, erba di San Giovanni o altri farmaci che inducono gli enzimi epatici.
- Pazienti che assumono regolarmente etanolo in eccesso rispetto alle quantità raccomandate
- Pazienti con carenza di glutazione, ad es. disturbi alimentari, fibrosi cistica, infezione da HIV, fame, cachessia

Può anche svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta.

Sono state segnalate anche aritmie cardiache e pancreatite.

Procedura di emergenza:

Immediato trasferimento in ospedale.

Prelievo di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo. Nel caso di un singolo sovradosaggio acuto, la concentrazione plasmatica di paracetamolo deve essere misurata 4 ore dopo l'ingestione. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo se il sovradosaggio di paracetamolo è avvenuto nell'ora precedente.

L'antidoto N-acetilcisteina deve essere somministrato il prima possibile in accordo con le linee guida terapeutiche nazionali.

Deve essere attuato un trattamento sintomatico.

Codeina

Gli effetti del sovradosaggio vengono potenziati dall'ingestione simultanea di alcol e psicofarmaci.

Sintomi

Può svilupparsi depressione del sistema nervoso centrale, inclusa depressione respiratoria, ma è improbabile che sia grave a meno che non siano stati assunti insieme altri agenti sedativi, compreso l'alcool, o che il sovradosaggio sia molto elevato. Le pupille possono avere dimensioni puntiformi; nausea e vomito sono comuni. Sono possibili ipotensione, rash, prurito, atassia, edema polmonare (più raro).

L'ingestione di dosi molto elevate può causare un'iniziale eccitazione, ansia, insonnia seguita in alcuni casi da sonnolenza, areflessia che progredisce fino allo stupore o al coma, cefalea, miosi, alterazioni della pressione sanguigna, aritmie, bocca secca, reazioni di ipersensibilità, pelle fredda e umida, bradicardia, tachicardia, convulsioni, disturbi gastrointestinali, nausea, vomito e depressione respiratoria.

L'intossicazione grave può portare ad apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco e morte.

Trattamento

Assistenza respiratoria: dovrebbe includere misure generali sintomatiche e di supporto, tra cui il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio dei segni vitali fino alla stabilizzazione. Si deve prendere in considerazione il carbone attivo in un adulto che abbia ingerito entro un'ora dall'ingestione più di 350 mg o in un bambino che abbia ingerito più di 5 mg/kg.

Somministrare naloxone in caso di coma o depressione respiratoria. Il naloxone è un antagonista competitivo e ha una breve emivita, quindi possono essere necessarie dosi elevate e ripetute in un paziente gravemente avvelenato.

Monitorare per almeno quattro ore dopo l'ingestione, o per otto ore se è stata assunta una preparazione a rilascio prolungato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, oppioidi in combinazione con analgesici non oppioidi
codice ATC: N02AJ06

Il paracetamolo è un analgesico che agisce perifericamente, probabilmente bloccando la generazione di impulsi a livello dei chemiorecettori sensibili alla bradichinina che evocano il dolore. Sebbene sia un inibitore della prostaglandina sintetasi, il sistema della sintetasi del sistema nervoso centrale piuttosto che di quella periferia sembra essere più sensibile ad esso. Questo potrebbe spiegare la mancanza di un'apprezzabile attività antinfiammatoria da parte del paracetamolo. Il paracetamolo mostra anche attività antipiretica.

La codeina è un analgesico ad azione centrale debole. La codeina esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi μ , sebbene la codeina abbia una bassa affinità per questi recettori e il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. La codeina, in particolare in combinazione con altri analgesici come il paracetamolo, si è dimostrata efficace nel dolore nocicettivo acuto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di due compresse (cioè una dose di paracetamolo 1000 mg e codeina fosfato 60 mg), le concentrazioni plasmatiche massime medie di paracetamolo e codeina erano rispettivamente di 15,96 µg/ml e 212,4 ng/ml. I tempi medi per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime sono state di 0,88 ore per il paracetamolo e di 1,05 ore per la codeina fosfato.

L'AUC media per le 9 ore successive alla somministrazione è stata di 49,05 µg.ml-1.h per il paracetamolo e di 885,0 ng.ml-1.h per la codeina.

Le biodisponibilità di paracetamolo e codeina fosfato quando somministrati in associazione sono simili a quelle di quando vengono somministrati separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra (E551)
Croscarmellosa sodica (E468)
Copovidone
Cellulosa microcristallina (E460)
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E570)
Povidone

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

Blister in PVC//Alu/Carta contenenti 10, 16, 20, 30, 50, 90 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

049647011 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA
049647023 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 16 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA
049647035 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA
049647047 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA
049647050 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA
049647062 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA
049647074 - "500 MG/30 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/CARTA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO