

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Zentiva 500 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 500 mg di paracetamolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, piatte, con linea di frattura. Diametro 13 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di stati dolorosi acuti (mal di testa, nevralgie, mal di denti, dolori mestruali) e di stati febbrili.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti (e adolescenti oltre i 15 anni):*

1 compressa 3 - 4 volte al giorno.

Nei casi più gravi il dosaggio giornaliero può essere aumentato a 3 g (2 compresse 3 volte al giorno).

*Adolescenti da 13 a 15 anni:*

1 compressa 1 - 3 volte al giorno.

*Anziani:*

La posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

*Insufficienza renale:*

In caso di insufficienza renale grave la dose deve essere ridotta:

- clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml/min dose di 500mg ogni 6 ore,
- clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min dose 500 mg ogni 8 ore.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

L'assunzione del farmaco deve avvenire a stomaco pieno.

Non superare le dosi consigliate.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico; in particolare verso altri analgesici ed antipiretici.
- Non somministrare Paracetamolo Zentiva 500 mg compresse ai bambini.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Si sconsiglia l'uso prolungato o frequente.

I pazienti devono essere avvertiti di non assumere in concomitanza altri medicinali contenenti paracetamolo per evitare il rischio di sovradosaggio e di gravi reazioni avverse.

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

Dosi elevate o prolungate del medicinale possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi. L'epatossicità può verificarsi con paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo un trattamento di breve durata e in pazienti senza disfunzione epatica preesistente (vedere paragrafo 4.8).

L'uso prolungato non sottoposto a supervisione medica può essere nocivo.

Nei rari casi di reazioni allergiche, la somministrazione deve essere sospesa e deve essere istituito un idoneo trattamento.

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

Nei soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, in caso di insufficienza renale od epatica e in età avanzata il prodotto va usato solo dopo aver consultato il medico.

Somministrare con cautela ai soggetti con insufficienza renale od epatica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con compromissione renale da moderata a grave, insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh > 9), epatite acuta, trattamento concomitante con medicinali che alterano la funzionalità epatica, basse riserve di glutazione, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica, uso cronico di alcol che include la recente cessazione dell'assunzione di alcol, disidratazione e malnutrizione cronica.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR):

Le reazioni cutanee pericolose per la vita sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state riportate con l'uso di paracetamolo. I pazienti devono essere avvertiti dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si verificano sintomi o segni di SJS e TEN (ad esempio eruzioni cutanee progressive spesso con vesciche o lesioni delle mucose), i pazienti devono immediatamente interrompere il trattamento Paracetamolo Zentiva e consultare un medico. Nei pazienti con sensibilità sottostante all'acido acetilsalicilico e / o ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) è consigliata attenzione. Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (Vedere anche il paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Non usare per trattamenti protratti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico.

Pertanto, la somministrazione concomitante di medicinali che rallentano (ad es. anticolinergici, oppioidi) o aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare rispettivamente una diminuzione o un aumento della biodisponibilità del medicinale.

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

L'assunzione della colestiramina e del paracetamolo deve avvenire a distanza di un'ora per ottenere il massimo effetto.

L'uso concomitante di paracetamolo con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori di INR.

L'effetto anticoagulante del warfarin, di altri cumarinici e di altri farmaci antivitamina K può essere potenziato dall'uso regolare e prolungato del paracetamolo con un aumento del rischio di sanguinamento. L'effetto può manifestarsi già a dosi giornaliere di 1,5-2 g di paracetamolo per 5-7 giorni. Dosi occasionali non hanno effetto significativo. I pazienti che assumono paracetamolo e un antivitamina K devono essere monitorati per complicazioni relative a coagulazione e sanguinamento.

In questi casi deve essere condotto un monitoraggio più frequente dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo la sua interruzione.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

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

L'assunzione contemporanea di paracetamolo e cloramfenicolo può indurre un aumento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di elevarne la tossicità.

Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di cloramfenicolo in caso di associazione del paracetamolo con un trattamento a base di cloramfenicolo iniettabile.

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

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

Il rischio di tossicità del paracetamolo può essere aumentato nei pazienti che ricevono altri farmaci potenzialmente epatotossici o farmaci che inducono gli enzimi microsomiali epatici come alcuni antiepilettici (come fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato, glutetimide), rifampicina, isoniazide, cimetidina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e l'uso di alcol. Il metabolismo indotto provoca una elevata produzione del metabolita ossidativo epatotossico del paracetamolo. L'epatossicità si verifica se questo metabolita supera la normale capacità di legame del glutatione.

Pertanto, occorre esercitare cautela in caso di assunzione concomitante di induttori enzimatici (vedere paragrafo 4.9).

Lo stesso vale nei casi di etilismo e nei pazienti trattati con zidovudina.

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

#### *Interferenza con le analisi di laboratorio*

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale / neonatale.

Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

#### *Allattamento*

Dopo la somministrazione orale, il paracetamolo è escreto nel latte materno in piccole quantità non clinicamente significative. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei lattanti. Il paracetamolo può essere usato dalle donne che allattano al seno, purché non si superi il dosaggio raccomandato. Prestare cautela in caso di uso a lungo termine.

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

Il paracetamolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema	Raro	Disturbo piastrinico, disturbo delle cellule staminali.

emolinfopoietico	Molto raro	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia.
	Non nota	Agranulocitosi, anemia emolitica in pazienti con deficit di glucosio 6-fosfato-deidrogenasi.
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità come shock anafilattico, angioedema.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Ipoglicemia.
Disturbi psichiatrici	Raro	Depressione, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Raro	Tremore, cefalea.
Patologie dell'occhio	Raro	Visione alterata.
Patologie cardiache	Raro	Edema.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Broncospasmo (vedere paragrafo 4.4).
Patologie gastrointestinali	Raro	Emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	Raro	Funzionalità epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Molto raro	Epatotossicità.
	Non nota	Epatite citolitica, che può portare a insufficienza epatica acuta.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Prurito, sudorazione, porpora.
	Molto raro	Eritema, eruzione cutanea e orticaria.
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), pustolosi esantematica acuta generalizzata, eruzione fissa da farmaci.
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Piuria sterile (urine torbide) ed effetti collaterali renali.
Patologie sistemiche e	Raro	Capogiri (esclusa la vertigine),

condizioni relative alla sede di somministrazione		malessere, piressia, sedazione, interazione farmacologica.
	Molto raro	Reazione da ipersensibilità (che richiede la sospensione del trattamento).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro	Sovradosaggio e avvelenamento.

Inoltre, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: anemia, eritema multiforme, edema della laringe, alterazioni della funzione epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### *Sintomi*

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

dopo due giorni e raggiungono la loro massima espressione dopo 4-6 giorni. Anche in assenza di danno epatico grave, può verificarsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare renale. Altri sintomi non epatici dopo il sovradosaggio di paracetamolo possono essere anomalie miocardiche, pancitopenia e pancreatite.

#### *Trattamento di emergenza*

Nonostante la mancanza di sintomi precoci significativi, i pazienti devono essere indirizzati urgentemente all'ospedale per una valutazione medica immediata.

I provvedimenti comprendono lo svuotamento gastrico mediante aspirazione e lavanda gastrica preferibilmente entro quattro ore dall'ingestione.

Si raccomanda di determinare la concentrazione plasmatica del paracetamolo che deve essere misurata a quattro ore o più, dopo l'ingestione (le concentrazioni precedenti sono inaffidabili).

Quando si sospetta una intossicazione da paracetamolo, è indicata la somministrazione endovena di donatori di gruppi -SH N-acetilcisteina, entro 10 ore dall'ingestione. Sebbene il trattamento con N-acetilcisteina sia più efficace se iniziato entro il periodo indicato, può ancora offrire un certo grado di protezione se somministrato entro 48 ore dall'ingestione. In questo caso, viene impiegato per più tempo.

La posologia è di 150 mg/kg e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, per un totale di 300 mg/kg in 20 ore.

Ulteriori misure dipenderanno dalla gravità, dalla natura e dal corso dei sintomi clinici dell'intossicazione da paracetamolo e devono seguire protocolli standard di assistenza.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici ed antipiretici, anilidi, paracetamolo, codice ATC N02BE01.

Il paracetamolo è una sostanza dotata di proprietà analgesiche ed antipiretiche che vengono attribuite ad un effetto diretto sui centri del dolore e della termoregolazione, probabilmente tramite l'inibizione della PG-sintetasi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il paracetamolo viene assorbito in maniera rapida e pressoché completa a livello gastrointestinale, si distribuisce rapidamente ed uniformemente nei vari organi e viene metabolizzato a livello epatico sotto forma di glucuronoconiugati (45 - 60 %) e solfoconiugati (30 - 50 %). Una piccola percentuale del farmaco (2 - 3 %) viene eliminata con le urine come tale.

L'escrezione avviene prevalentemente per via urinaria sia come sostanza immodificata sia sotto forma di metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi. La DL<sub>50</sub> per il paracetamolo somministrato per os varia da 850 a oltre 3000 mg/kg a seconda della specie animale impiegata.

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**

Amido di mais, Sodio amido glicolato di tipo A, magnesio stearato (E572), povidone (E1201).

### **6.2 Incompatibilità**

Il farmaco non presenta incompatibilità specifiche con altri farmaci o sostanze di impiego pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC opaco ed alluminio. Astuccio contenente 20 compresse da 500 mg in blister.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

- 20 compresse      A.I.C. n. 023635055

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

Data di prima autorizzazione: 16/04/1984

Data del rinnovo più recente: 31/05/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco