

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Zentiva Italia 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: paracetamolo 500 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come antipiretico: trattamento sintomatico di affezioni febbrili quali l'influenza, le malattie esantematiche, le affezioni acute del tratto respiratorio ecc.

Come analgesico: cefalee, nevralgie, mialgie ed altre manifestazioni dolorose di media entità, di varia origine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Paracetamolo Zentiva Italia 500 mg compresse non deve essere somministrato a bambini di peso inferiore ai 21 kg.

Adulti

1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno. Nel caso di forti dolori o febbre alta, 2 compresse da 500 mg da ripetere se necessario dopo non meno di 4 ore.

Negli adulti, la posologia massima per via orale è di 3000 mg di paracetamolo al giorno (vedere paragrafo 4.9 "Sovradosaggio").

Bambini e adolescenti

Per i bambini è indispensabile rispettare la posologia definita in funzione del loro peso corporeo, e quindi scegliere la formulazione adatta. Le età approssimate in funzione del peso corporeo sono indicate a titolo di informazione.

Bambini di peso compreso tra 21 e 25 kg (approssimativamente tra i 6 ed i 10 anni)

½ compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

Bambini di peso compreso tra 26 e 40 kg (approssimativamente tra gli 8 ed i 13 anni)

1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 4 somministrazioni al giorno.

Ragazzi di peso compreso tra 41 e 50 kg (approssimativamente tra i 12 ed i 15 anni)

1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

Ragazzi di peso superiore a 50 kg (approssimativamente sopra i 15 anni)

1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

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.

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 prodotto 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 una breve durata del trattamento e nei 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 Italia 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 d'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 anti-vitamina 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 anti-vitamina 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 su donne in gravidanza indicano né malformazioni, né tossicità feto / 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).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Disturbo piastrinico, disturbo delle cellule staminali.
	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.
	Non nota	Sindrome di Kounis.

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	Molto raro	Piuria sterile (urine

urinarie		torbide) ed effetti collaterali renali.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Capogiri (esclusa la vertigine), 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 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 e paracetamolo, codice ATC: N02BE01.

L'effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad una azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente mediata dal sistema oppioide e serotoninergico, oltre che da una azione di inibizione della

sintesi delle prostaglandine a livello centrale. Inoltre, il paracetamolo possiede una spiccata attività antipiretica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è completo e rapido. Le massime concentrazioni nel plasma sono raggiunte tra 30 e 60 minuti dopo l'ingestione.

Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce uniformemente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine plasmatiche è debole.

Biotrasformazione

Il paracetamolo è metabolizzato principalmente nel fegato. Due le vie metaboliche principali: coniugazione con acido glucuronico e solfoconiugazione. Quest'ultima via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450 (in particolare CYP2E1), conduce alla formazione di un intermedio reattivo, l'*N*-acetil-*p*-benzochinoneimina, che, in normali condizioni d'impiego, è rapidamente detossificata dal glutatione ed eliminata nelle urine dopo coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, durante le intossicazioni gravi, la quantità di questo metabolita tossico è aumentata.

Eliminazione

Essa è essenzialmente urinaria.

Il 90% della dose ingerita è eliminata dai reni in 24 ore, soprattutto come glucuronide (da 60 a 80%) e come solfoconiugati (da 20 a 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immutata.

L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Insufficienza renale

In caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) l'eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti è ritardata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi. La DL_{50} per il paracetamolo somministrato per os varia da 850 ad 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, carbossimetilcellulosa sodica, silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, talco, magnesio stearato, amido di mais modificato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità accertata.

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

Astuccio contenente 30 compresse da 500 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

30 compresse

AIC 033070018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2001

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO