

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saridon compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: paracetamolo 250 mg, propifenazone 150 mg, caffeina 25 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: 1-2 compresse, fino a 4 compresse nelle 24 ore, con un abbondante sorso d'acqua. Non superare le dosi consigliate: in particolare i pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

L'assunzione dei preparati analgesici orali deve avvenire a stomaco pieno.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Emopatie quali granulocitopenia e porfirie intermittenti.
- I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi ed in quelli affetti da grave anemia emolitica.
- Grave insufficienza epatica (Child-Pugh >9).
- Grave insufficienza renale
- Grave insufficienza cardiaca.
- Per la presenza di caffeina, il prodotto non va somministrato ai bambini al di sotto dei 12 anni.
- Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non -assumere per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare un'epatopatia ad alto rischio e alterazioni a carico del sangue anche gravi.

Durante la somministrazione di dosi terapeutiche di paracetamolo può verificarsi un aumento dell'alanina-aminotrasferasi sierica (ALT).

L'assunzione moderata di alcool in concomitanza con l'assunzione di paracetamolo può aumentare il rischio di tossicità epatica.

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica (Child-Pugh <9), Sindrome di Gilbert o disfunzioni ematopoietiche.

I pazienti che soffrono di disturbi renali devono consultare il medico prima di assumere il prodotto, in quanto potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose.

In generale, un uso continuo di paracetamolo, specialmente in associazione ad altri analgesici, può portare a danno renale permanente e insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Una particolare cautela è necessaria in pazienti con asma, rinite cronica od orticaria cronica. Sono stati riportati isolati casi di attacchi d'asma e shock anafilattico associati all'assunzione di farmaci contenenti propifenazone e paracetamolo in soggetti suscettibili. L'assunzione erranea di quantità superiori a quelle consigliate può provocare convulsioni.

Qualora durante il trattamento comparissero ripresa della febbre o angina sospendere la terapia e consultare il medico.

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, comprese la dermatite esfoliativa, la Sindrome di Stevens-Johnson e la Necrolisi Epidermica Tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Saridon deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

In corso di terapia con anticoagulanti orali si consiglia di ridurre le dosi.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto a dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

L'utilizzo di Saridon deve essere attentamente monitorato da un medico in caso di ipertiroidismo.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco.

Vedere anche paragrafo 4.5.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Rischi gastrointestinali

L'uso di Saridon deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Anziani: i pazienti anziani presentano un aumento della frequenza delle reazioni avverse ai FANS, specialmente per emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono risultare fatali (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono risultare fatali.

Negli anziani e nei pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi maggiori di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo od inibitori di pompa protonica) deve essere preso in considerazione per questi pazienti e anche per i pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico od altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata nei pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione od emorragia, come i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come il warfarin, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina o gli agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia od ulcerazione gastrointestinale nei pazienti che assumono Saridon, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

L'utilizzo di Saridon deve essere attentamente monitorato da un medico in caso di ulcere gastriche o duodenali.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Gli studi clinici ed i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per escludere un rischio simile per il propifenazone quando esso venga somministrato alla dose giornaliera di 150-600 mg.

Cautela è richiesta prima d'iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*) dovuta ad acidosi piroglutamica nei pazienti con malattie gravi, quali grave compromissione renale e sepsi o malnutrizione e altre fonti di carenza di glutatione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica, si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (es propantelina), possono ridurre la velocità di assorbimento del paracetamolo ritardandone l'effetto terapeutico.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Agenti antiaggreganti ed inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici, ACE inibitori ed antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che

inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere tenute in considerazione nei pazienti che assumono Saridon in concomitanza con ACE inibitori od antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

Il prodotto può interagire con l'alcol; in caso di abuso di alcol l'assunzione di paracetamolo, anche a bassi dosaggi, può provocare danno epatico.

Il prodotto può interagire con alcuni ipoglicemizzanti (acetoesamide, clorpropamide, tolbutamide).

Il probenecid causa la riduzione della clearance del paracetamolo di almeno 2 volte attraverso l'inibizione della sua coniugazione con l'acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid si deve considerare una riduzione del dosaggio del paracetamolo.

La metoclopramide ed il domperidone (farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico) possono accelerare la velocità di assorbimento del paracetamolo, mentre la colestiramina può rallentarne la velocità e il grado di assorbimento.

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo può indurre un prolungamento dell'emivita del paracetamolo, con il rischio di elevarne la tossicità.

E' sconsigliabile l'uso del prodotto se il paziente è in trattamento con altri antinfiammatori.

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle mono-ossigenasi epatiche od in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio fenitoina, rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina).

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

L'uso concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza ad una riduzione nella conta dei leucociti (neutropenia). Il prodotto, quindi, non deve essere assunto in associazione ad AZT (zidovudina) eccetto che su prescrizione medica.

La contemporanea somministrazione di FANS od oppioidi determina un potenziamento reciproco dell'effetto analgesico.

Il paracetamolo può ridurre l'efficacia della lamotrigina.

Il paracetamolo (od i suoi metaboliti) interferisce con gli enzimi coinvolti nella sintesi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. L'interazione fra il paracetamolo ed il warfarin od i derivati cumarinici può causare un innalzamento del rapporto internazionale normalizzato ed un aumento del rischio di sanguinamento. I pazienti in trattamento con anticoagulanti orali non devono assumere il paracetamolo per lunghi periodi senza controllo medico.

Il tropisetron e il granisetron, antagonisti dei recettori della serotonina 5-HT₃, possono inibire completamente l'effetto analgesico del paracetamolo attraverso un'interazione farmacodinamica.

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 a causa di acidosi piroglutamica, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio-fetale. I risultati degli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto, di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha dimostrato di provocare un aumento della perdita del pre e post- impianto e di mortalità embrio-

fetale. Inoltre, un aumento d'incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato negli animali ai quali erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di FANS potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
- disfunzione renale(vedere sopra);

la madre ed il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza Saridon è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3)

In caso di presunta gravidanza l'utilizzo di Saridon deve essere evitato.

Allattamento:

Il medicinale è controindicato nell'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

A causa della possibile insorgenza di capogiri o sonnolenza, Saridon può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità, fra cui rash, prurito, orticaria, edema allergico e angioedema, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema fisso, eritema multiforme, reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica (molto raramente e con possibile esito fatale).

Disturbi del sistema immunitario.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio dispnea, sudorazione, nausea, ipotensione, asma, edema della laringe, reazione anafilattoide, reazione anafilattica, shock anafilattico.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Alterazioni della conta degli elementi corpuscolati del sangue, come trombocitopenia, porpora trombocitopenica, leucopenia, anemia, agranulocitosi, pancitopenia.

Patologie del sistema nervoso
Capogiri, sonnolenza.

Patologie epatobiliari

Compromissione della funzionalità epatica, epatite, insufficienza epatica dose-dipendente, necrosi epatica potenzialmente fatale (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Patologie renali e urinarie:

Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

Patologie gastrointestinali:

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Eventi avversi gravi come ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale (a volte fatale, in particolare negli anziani possono verificarsi in associazione all'utilizzo di farmaci antiinfiammatori non steroidei (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di Saridon sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Acidosi metabolica con gap anionico elevato con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Acidosi metabolica con gap anionico elevato.

In pazienti con fattori di rischio che utilizzano paracetamolo sono stati osservati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato dovuta ad acidosi piroglutamica (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti l'acidosi piroglutamica può manifestarsi come conseguenza di bassi livelli di glutazione.

Patologie toraciche e mediastiniche

Broncospasmo e asma, compresa la sindrome asmatica da analgesici.

In associazione al trattamento con i FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, contattare un medico o il centro antiveneni immediatamente. L'intervento medico tempestivo è importante sia per gli adulti che per i bambini anche se non ci sono segni o sintomi evidenti.

.

Tossicità acuta

L' intossicazione acuta da paracetamolo e' stata associata a tossicità epatocellulare, causata dal legame dei metaboliti del paracetamolo alle proteine cellulari epatiche. A dosi terapeutiche questi metaboliti sono legati al glutatione e formano coniugati non tossici. In caso di sovradosaggio elevato, la fornitura del fegato di SH-donatori (che promuovono la formazione di glutatione) si esaurisce, i metaboliti tossici si accumulano e si verifica necrosi delle cellule epatiche, con conseguente insufficienza epatica che può portare progressivamente a coma epatico. Si può anche verificare un danno renale acuto con necrosi tubulare acuta (vedere Sintomi di intossicazione).

La soglia del sovradosaggio da paracetamolo può essere ridotta in pazienti che assumono alcuni tipi di farmaci o alcol, o sono seriamente denutriti.

Tossicità cronica

La tossicità cronica include alterazioni epatiche di vario tipo (vedere Sintomi di intossicazione) . I dati relativi alla tossicità cronica e in particolare alla nefrotossicità del paracetamolo sono controversi. Deve essere posta attenzione alla possibile influenza sulla conta cellulare periferica .

Sintomi da intossicazione

L'insorgenza dell'intossicazione acuta da paracetamolo è caratterizzata da nausea, vomito, dolore addominale, sudorazione e malessere generale. La condizione del paziente può migliorare dopo 24-48 ore, anche se i sintomi possono non scomparire completamente.

Per la presenza di caffeina, sempre per dosi elevate, si può verificare iperstimolazione con eccitazione, insonnia, tremore muscolare, nausea, vomito, aumento della diuresi, tachicardia, extrasistolia.

La dimensione del fegato aumenta velocemente, le transaminasi e la bilirubina sono elevate, il tempo di protrombina diventa patologico, il flusso urinario si riduce, potrebbe svilupparsi una leggera azotemia. Possono svilupparsi anche ipokaliemia e acidosi metabolica (inclusa acidosi lattica) per sovradosaggio acuto e/o cronico. Manifestazioni cliniche frequenti dopo 3-5 giorni sono itterizia, febbre, fetore epatico, diatesi emorragica, ipoglicemia, e danno epatico. Il danno epatico può evolvere in tutti gli stadi della encefalopatia epatica, edema cerebrale e morte.

Si può anche verificare un danno renale acuto con necrosi tubulare acuta, fortemente suggerita da dolore lombare, ematuria e proteinuria in assenza di danno epatico grave.

Trattamento del sovradosaggio

Terapia medica intensiva con stretto monitoraggio dei segni vitali, parametri di laboratorio e condizioni circolatorie.

La lavanda gastrica è utile entro le prime 6 ore. L'emodialisi e l'emoperfusione favoriscono l'eliminazione della sostanza. Si raccomanda di controllare la concentrazione plasmatica di paracetamolo.

In caso di sospetta intossicazione da paracetamolo, entro 10 ore dall'ingestione è utile la somministrazione di fonti di gruppi-SH, che coniugano i metaboliti reattivi e accelerano la detossificazione. La N-acetilcisteina può avere un certo effetto protettivo fino a 48 ore dall'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesico ed antipiretico; paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici.

Codice ATC: N02BE51

Saridon presenta proprietà analgesiche e antipiretiche.

La sua spiccata efficacia terapeutica è dovuta anche all'equilibrato sinergismo dei suoi componenti.

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. Il propifenazone, appartenente alla classe dei pirazolici, possiede attività analgesica, antinfiammatoria ed antipiretica.

L'effetto analgesico può essere sia centrale sia periferico, e ci sono evidenze che il propifenazone agisca a livello centrale sul centro ipotalamico che regola la temperatura.

L'effetto analgesico ed antipiretico si manifesta rapidamente, perdura alcune ore e regredisce lentamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Propifenazone

Assorbimento

Il propifenazone è facilmente assorbito e presenta concentrazioni plasmatiche più prolungate se somministrato contemporaneamente alla caffeina.

La biodisponibilità orale è pari al 90%.

Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte dopo circa 0,5-0,6 ore dalla somministrazione.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 10 %. Il propifenazone ha un volume di distribuzione di 0,4 L /kg .

Metabolismo

Il propifenazone subisce un significativo metabolismo epatico. A livello epatico si ha prima la demetilazione con formazione di N- 2 demetil –propifenazone e successivamente la glucuronazione con formazione del principale metabolita attivo N-2-demetil propifenazone enol-glucuronide. Il metabolismo di primo passaggio elimina approssimativamente il 25% della dose.

Eliminazione

L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale con un'emivita compresa tra 2,1 e 2,4 ore.

Parte del farmaco è escreta come propifenazone immutato e piccole quantità di altri metaboliti sono escrete con le urine.

Paracetamolo

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, il paracetamolo viene assorbito rapidamente (il livello plasmatico di picco si raggiunge in 30-90 minuti) e completamente.

Distribuzione

Nell'organismo il paracetamolo diffonde ampiamente nei fluidi corporei e supera la barriera emato-encefalica, raggiungendo nel liquor-celebrospinale concentrazioni pari a circa il 40 % di quelle plasmatiche.

La percentuale di paracetamolo legato alle proteine plasmatiche è minima, ma può aumentare in seguito ad iperdosaggio.

Metabolismo

Il metabolismo avviene quasi completamente a livello epatico, principalmente per glucuronazione (42-60% di una dose) e solfatazione (33-52%). Meno del 10% di una dose è coniugata a cistina (3-4%) o sottoposta a idrossilazione e acetilazione (fino a 4%). Il metabolita intermedio idrossilato N-acetilparabenzochinone imina (NAPQI), altamente reattivo, è formato dal CYP 2E1 (in minore misura dai CYP 1A2 e 3A4). Generalmente il NAPQI è neutralizzato negli epatociti dal glutathione ridotto ed i suoi prodotti di trasformazione, inattivi (acido mercapturico e coniugati cistinici), sono rapidamente escreti con le urine.

Eliminazione

L'eliminazione si completa entro le 24 ore ed avviene prevalentemente per via urinaria sia come sostanza immutata sia sotto forma di metaboliti coniugati (glucuronati e solfati).

L'iperdosaggio di paracetamolo può tuttavia determinare un accumulo intracellulare di NAPQI sufficiente a eccedere la capacità riducente del glutathione; il composto può quindi legarsi irreversibilmente ai gruppi sulfidrilici delle proteine, provocando necrosi epatocellulare (tipicamente centrolobulare). I metaboliti glucuronati e solfati del paracetamolo sono relativamente instabili e possono in parte riconvertirsi nel composto progenitore.

In presenza di un'adeguata funzionalità renale vengono rapidamente escreti con le urine per filtrazione glomerulare e secrezione tubolare, insieme a una piccola quota di paracetamolo immodificato (circa il 3% di una dose orale). Il pH urinario non influenza il processo.

Caffeina

La caffeina viene facilmente assorbita, metabolizzata pressoché completamente ed escreta poi attraverso l'emuntorio renale. Il tempo di dimezzamento plasmatico viene indicato nell'uomo in circa 3,5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta nel ratto con somministrazione orale di 0,5-1-2 mg/kg si è rivelata molto modesta, mentre la tossicità subcronica con dosi pro-kg die 10-20-40 volte maggiori di quelle massime usate in terapia nell'uomo, ha evidenziato la comparsa di gravi effetti tossici solo nel gruppo di animali trattati con la dose massima. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microgranulare, povidone, amido di mais, ipromellosa, talco, magnesio stearato, silice precipitata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto si presenta confezionato in blister di materiale plastico accoppiato con nastro di alluminio, contenuti in astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. Viale Certosa 130, 20156 Milano

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

20 compresse	AIC n° 004336107
10 compresse	AIC n° 004336044

5 compresse

AIC n 004336083

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco