

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effergalgan adulti 1000 mg compresse effervescenti aroma frutti di bosco

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 1000 mg

*Eccipienti con effetti noti:* sodio 369,85 mg

sorbitolo (E420) 252,2 mg

sodio benzoato (E211) 120 mg

lattosio 474,1 mg

aspartame (E951) 39 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili negli adulti.

Trattamento sintomatico del dolore artrosico negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Un sovradosaggio accidentale di paracetamolo può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

##### Posologia

Effergalgan è riservato ad adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni.

Il dosaggio è di 1 compressa per ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di 6-8 ore, senza superare le 3 compresse al giorno. In caso di dolore più intenso, la somministrazione può essere ripetuta dopo un intervallo di almeno 4 ore.

##### Frequenza della somministrazione

Somministrazioni regolari evitano l'oscillazione dei livelli del dolore o della febbre.

Bisogna sempre rispettare un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

##### Dosaggio massimo raccomandato

Il dosaggio totale di paracetamolo non deve superare i 3 g al giorno.

##### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale l'intervallo minimo tra le somministrazioni deve essere modificato come segue:

- clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 6 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 3 g;

- clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 8 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 2 g.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra le somministrazioni prolungato.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg
- epatopatia attiva cronica o compensata, in particolare quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata
- sindrome di Gilbert (iperbilirubinemia familiare)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico)
- disidratazione.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani solitamente non è richiesto un aggiustamento della dose, a meno che non siano presenti condizioni concomitanti che lo richiedano.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Sciogliere completamente la compressa effervescente in un bicchiere d'acqua. Non masticare o deglutire la compressa intera.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti di età inferiore ai 15 anni.

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

L'impiego di Efferalgan adulti 1000 mg compresse effervescenti è riservato a soggetti di età superiore ai 15 anni, in ragione del dosaggio di paracetamolo in ciascuna compressa.

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione medica) (vedere paragrafo 4.5). In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;
- pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2);

- alcolismo cronico, anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia, digiuno prolungato.

Il consumo di alcol durante la terapia non è raccomandato.

L'uso prolungato (continuato o ripetuto) di analgesici (>3 mesi) in pazienti con cefalea cronica può aumentare o peggiorare la cefalea. La cefalea indotta da un uso eccessivo di analgesici (MOH - Medication-Overuse Headache) non deve essere trattata con un aumento del dosaggio.

In questi casi, è necessaria la valutazione medica.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale severa e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (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.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematica acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Questo medicinale contiene:

- 369,85 mg di sodio per compressa, equivalente a circa il 18% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo medicinale è quindi considerato ad alto contenuto di sodio. Da tenere in considerazione in pazienti che seguano una dieta a basso contenuto di sodio.
- 252,2 mg di sorbitolo (E420) per compressa, equivalente a 252,2 mg/4628 mg. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.
- 120 mg di sodio benzoato (E211) per compressa, equivalente a 120 mg/4628 mg.
- 474,1 mg di lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- 39 mg di aspartame (E951) per compressa, equivalente a 39 mg/4628 mg. Aspartame è una fonte di fenilalanina e può essere dannoso per pazienti con fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

##### *Esami diagnostici*

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).

##### *Anticoagulanti*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

##### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

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

#### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un

aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

#### *Probenecid*

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

#### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

#### *Flucloxacillina*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina, poiché l'assunzione concomitante di questi farmaci 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).

#### *Cloramfenicolo*

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

#### *Altri medicinali*

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

### 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

Il paracetamolo è escreto in piccole quantità nel latte materno. È stato riportato rash nei bambini allattati con latte materno. Tuttavia, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno. Deve, comunque, essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano.

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

Questo medicinale non altera le capacità di guida o l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistema ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT). La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| <b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>             | <b>Termini MedDRA</b>                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Agranulocitosi<br>Leucopenia<br>Anemia                                                                                                                                            |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Reazioni gastrointestinali                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Insufficienza epatica<br>Necrosi epatica<br>Epatite<br>Alterazione della funzionalità epatica                                                                                                                       |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  | Reazione Anafilattica<br>Shock anafilattico<br>Angioedema<br>Ipersensibilità<br>Edema della laringe                                                                                                                 |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> | Broncospasmo                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Esami diagnostici</b>                                 | INR anormale (vedere paragrafo 4.5)<br>Enzimi epatici aumentati                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   | Orticaria<br>Eritema<br>Eritema multiforme<br>Eruzione cutanea<br>Pustolosi esantematica acuta generalizzata<br>Necrolisi epidermica tossica<br>Sindrome di Stevens-Johnson<br>Porpora<br>Eruzione fissa da farmaci |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Cefalea                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           | Vertigine                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie vascolari</b>                               | Ipotensione (soprattutto a seguito di anafilassi)                                                                                                                                                                   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                       | Insufficienza renale acuta<br>Nefrite interstiziale<br>Ematuria<br>Anuria                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       | Acidosi metabolica con gap anionico elevato                                                                                                                                                                         |

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 glutatione.

### 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

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi. Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, con conseguenti insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte.

Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 - 4 giorni.

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo, sono stati osservati:

- danno renale acuto,
- coagulazione intravascolare disseminata,
- rari casi di pancreatite acuta.

### Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile, entro 8 ore dall'ingestione. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici-antipiretici, anilidi.

Codice ATC: N02BE01

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo viene assorbito in maniera rapida e pressoché completa a livello gastrointestinale e si distribuisce rapidamente nei liquidi organici.

Il picco plasmatico viene raggiunto in 20-30 minuti.

La quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche è scarsa.

L'emivita plasmatica del paracetamolo è di 2-2½ ore.

Il paracetamolo è metabolizzato a livello epatico: il 60-80% viene escreto nelle urine sotto forma di glicuronoconjugati, il 20-30% come sulfoconjugati e meno del 5% in forma immodificata. Una piccola frazione (inferiore al 4%) viene convertita, per intervento del citocromo P 450, in un metabolita, successivamente inattivato per coniugazione con il glutatone.

In caso di sovradosaggio massivo, la quantità di tale metabolita risulta aumentata.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p. sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate.

Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. 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

Acido citrico, **sodio** idrogeno carbonato, **sodio** carbonato, **sorbitolo (E420)**, **sodio** docusato, povidone, **sodio benzoato (E211)**, **lattosio**, **aspartame (E951)**, potassio acesulfame, aroma frutti di bosco.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

### 6.5 Natura e contenuto delle confezioni

Tubo di polipropilene. Astuccio contenente 2 tubi da 8 compresse ciascuno

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

Nessuna istruzione particolare.

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

UPSA S.A.S.- Rueil Malmaison (Francia), rappresentata in Italia da: UPSA ITALY S.R.L Viale Luca Gaurico 9/11 – Roma

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC: 026608253 Efferalgan "adulti 1000 mg compresse effervescenti aroma frutti di bosco" - 16 compresse in tubo PP

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

Febbraio 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effergalgan lattanti 80 mg supposte  
Effergalgan prima infanzia 150 mg supposte  
Effergalgan bambini 300 mg supposte

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Effergalgan lattanti 80 mg supposte

Una supposta contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 80 mg

Effergalgan prima infanzia 150 mg supposte

Una supposta contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 150 mg

Effergalgan bambini 300 mg supposte

Una supposta contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 300 mg

Eccipienti con effetti noti: lecitina derivata dall'olio di soia

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Effergalgan lattanti 80 mg supposte

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili nei lattanti.

Effergalgan prima infanzia 150 mg supposte

Effergalgan bambini 300 mg supposte

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili nei bambini.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Un sovradosaggio accidentale di paracetamolo può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

### Posologia

Nei bambini devono essere rispettati gli schemi posologici in base al peso corporeo e di conseguenza è necessario scegliere la formulazione adatta. La correlazione tra età e peso è solo orientativa.

A causa del rischio di tossicità locale, non è consigliabile la somministrazione di supposte più di 4 volte al giorno e la durata del trattamento per via rettale deve essere la più breve possibile (vedere posologia dettagliata di seguito).

Non è raccomandata la somministrazione delle supposte in caso di diarrea.

### Effergalgen lattanti 80 mg supposte

Questa formulazione è riservata a lattanti di peso corporeo compreso tra 4 kg e 7 kg (età compresa tra 1 e 6 mesi circa).

Il dosaggio è di 1 supposta da 80 mg da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 3 supposte al giorno per lattanti di peso inferiore a 5 kg e le 4 supposte al giorno per lattanti di peso uguale o superiore a 5 kg.

### Effergalgen prima infanzia 150 mg supposte

Questa formulazione è riservata a bambini di peso corporeo compreso tra 8 kg e 13 kg (età compresa tra 6 mesi e 2 anni circa). Il dosaggio è di 1 supposta da 150 mg, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 3 supposte al giorno per bambini di peso inferiore a 10 kg e le 4 supposte al giorno per bambini di peso uguale o superiore a 10 kg.

### Effergalgen bambini 300 mg supposte

Questa formulazione è riservata a bambini di peso corporeo compreso tra 14 kg e 28 kg (età compresa tra 2 e 9 anni circa). Il dosaggio è di 1 supposta da 300 mg da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 3 supposte al giorno per bambini di peso inferiore a 20 kg e le 4 supposte al giorno per bambini di peso uguale o superiore a 20 kg.

### Frequenza della somministrazione

Somministrazioni regolari evitano l'oscillazione dei livelli del dolore o della febbre.

Nei lattanti e nei bambini l'intervallo tra le somministrazioni deve essere regolare, sia di giorno che di notte, e deve essere preferibilmente di almeno 6 ore.

### Compromissione renale

In caso di compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min), l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 8 ore.

### Modo di somministrazione

Uso rettale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Questo prodotto contiene lecitina derivata dall'olio di soia. In caso di allergia alla soia o alle arachidi, il medicinale è controindicato.

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

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione) (vedere paragrafo 4.5).

In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;
- pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2);
- alcolismo cronico, anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia, digiuno prolungato.

Il consumo di alcol durante la terapia non è raccomandato.

L'uso prolungato (continuato o ripetuto) di analgesici (>3 mesi) in pazienti con cefalea cronica può aumentare o peggiorare la cefalea. La cefalea indotta da un uso eccessivo di analgesici (MOH - Medication-Overuse Headache) non deve essere trattata con un aumento del dosaggio.

In questi casi, è necessaria la valutazione medica.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematica acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale severa e sepsi o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (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**

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

##### *Esami diagnostici*

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).

##### *Anticoagulanti*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

##### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere

tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina).

#### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

#### *Probenecid*

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

#### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

#### *Flucloxacillina*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina, poiché l'assunzione concomitante di questi farmaci 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).

#### *Cloramfenicolo*

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

#### *Altri medicinali*

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

#### 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

Il paracetamolo è escreto in piccole quantità nel latte materno. È stato riportato rash nei bambini allattati con latte materno. Tuttavia, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno. Deve, comunque, essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano.

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

Il medicinale non altera le capacità di guida o l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistema ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT). La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| <b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>             | <b>Termini MedDRA</b>                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Agranulocitosi<br>Leucopenia<br>Anemia                                                                                                                                                       |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Reazioni gastrointestinali                                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Insufficienza epatica<br>Necrosi epatica<br>Epatite<br>Alterazione della funzionalità epatica                                                                                                                                  |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  | Reazione Anafilattica<br>Shock anafilattico<br>Angioedema<br>Ipersensibilità<br>Edema della laringe                                                                                                                            |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> | Broncospasmo                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Esami diagnostici</b>                                 | INR anormale (vedere paragrafo 4.5)<br>Enzimi epatici aumentati                                                                                                                                                                |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   | Orticaria<br>Eritema<br>Eritema multiforme<br>Prurito<br>Eruzione cutanea<br>Pustolosi esantematica acuta generalizzata<br>Necrolisi epidermica tossica<br>Sindrome di Stevens-Johnson<br>Porpora<br>Eruzione fissa da farmaci |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Cefalea                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           | Vertigine                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Patologie vascolari</b>                               | Ipotensione (soprattutto a seguito di anafilassi)                                                                                                                                                                              |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                       | Insufficienza renale acuta<br>Nefrite interstiziale<br>Ematuria<br>Anuria                                                                                                                                                      |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       | Acidosi metabolica con gap anionico elevato                                                                                                                                                                                    |

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 glutatione.

### 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

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi.

Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che possono portare al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osservano livelli aumentati delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 - 4 giorni.

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo, sono stati osservati:

- danno renale acuto,
- coagulazione intravascolare disseminata,
- rari casi di pancreatite acuta.

### Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile, entro 8 ore dall'ingestione. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici-antipiretici, anilidi

Codice ATC: N02BE01

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il paracetamolo viene completamente assorbito anche dopo somministrazione rettale, con emivita di circa 5 ore; si distribuisce nei liquidi organici; viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato nelle urine sotto forma di glicuronoconiugati e sulfoconiugati; una piccola percentuale del farmaco viene eliminata nelle urine come tale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate.

Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. 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**

Gliceridi semisintetici, compresa la lecitina derivata dall'olio di soia.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità specifiche.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura non superiore a 30°C

### **6.5 Natura e contenuto dei contenitori**

Alveoli polivinilcloruro/polietilene.

Astuccio contenente 10 supposte

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

Nessuna istruzione particolare.

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

UPSA S.A.S.- Rueil Malmaison (Francia), rappresentata in Italia da: UPSA ITALY S.R.L Viale Luca Gaurico 9/11 – Roma

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Effergalgan lattanti 80 mg supposte

026608087

Effergalga prima infanzia 150 mg supposte  
026608099

Effergalga bambini 300 mg supposte  
026608101

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effergal 500 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 500 mg

*Eccipienti con effetti noti:* croscarmellosa, a sua volta contenente glucosio, fruttosio e saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili negli adulti e nei bambini.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Un sovradosaggio accidentale di paracetamolo può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

##### Posologia

Effergal 500 mg compresse è riservato ad adulti e bambini di peso corporeo superiore ai 26 kg (circa 8 anni o più).

Nei bambini devono essere rispettati gli schemi posologici in base al peso corporeo e quindi è necessario scegliere la formulazione adatta. La corrispondenza tra età e peso è solo orientativa.

##### *Adulti*

Il dosaggio è di 1 compressa ogni somministrazione da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 4 ore senza superare le 6 compresse al giorno.

In caso di dolore più intenso, possono essere assunte 2 compresse ogni somministrazione per un massimo di 3 volte al giorno, sempre rispettando un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

##### *Popolazione pediatrica*

*Bambini di peso corporeo compreso tra 26 kg e 40 kg (età compresa tra 8 e 13 anni circa):* il dosaggio è di 1 compressa ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 4 compresse al giorno.

*Adolescenti di peso corporeo superiore ai 40 kg (circa 12 anni o più):* il dosaggio è di 1 compressa ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 4 ore senza superare le 6 compresse al giorno.

### Frequenza della somministrazione

Somministrazioni regolari evitano l'oscillazione dei livelli del dolore o della febbre.

- Nei bambini l'intervallo tra le somministrazioni deve essere regolare, sia di giorno che di notte, e deve essere preferibilmente di almeno 6 ore.
- Negli adulti e negli adolescenti bisogna sempre rispettare un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

### Dosaggio massimo raccomandato

Negli adulti e adolescenti di peso corporeo superiore ai 40 kg, il dosaggio totale di paracetamolo non deve superare i 3 g al giorno.

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale l'intervallo minimo tra le somministrazioni deve essere modificato come segue:

- clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 6 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 3 g
- clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 8 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 2 g

### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra le somministrazioni prolungato.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg
- epatopatia attiva cronica o compensata, in particolare quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata
- sindrome di Gilbert (iperbilirubinemia familiare)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico)
- disidratazione.

### Anziani

Nei pazienti anziani solitamente non è richiesto un aggiustamento della dose, a meno che non siano presenti condizioni concomitanti che lo richiedano.

### Durata del trattamento

Dopo 3 giorni consecutivi di trattamento, è necessaria la valutazione medica.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Deglutire la compressa intera con un bicchiere d'acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione medica) (vedere paragrafo 4.5).

In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;
- pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2);
- alcolismo cronico, anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia, digiuno prolungato.

Il consumo di alcol durante la terapia non è raccomandato.

L'uso prolungato (continuato o ripetuto) di analgesici (>3 mesi) in pazienti con cefalea cronica può aumentare o peggiorare la cefalea. La cefalea indotta da un uso eccessivo di analgesici (MOH - Medication-Overuse Headache) non deve essere trattata con un aumento del dosaggio.

In questi casi, è necessaria la valutazione medica.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale severa e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (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.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematica acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi, e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Effergal compresses rivestite con film contiene:

- meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".
- croscarmellosa sodica, a sua volta contenente anche 0,1 mg di glucosio, circa 0,1 mg di fruttosio e 0,1 mg di saccarosio per compressa.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti fruttosio (o sorbitolo) e l'assunzione di fruttosio (o sorbitolo) con la dieta deve essere considerato.

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

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

##### *Esami diagnostici*

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).

##### *Anticoagulanti*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo

#### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

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

#### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

#### *Probenecid*

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

#### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

#### *Flucloxacillina*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina, poiché l'assunzione concomitante di questi farmaci 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).

#### *Cloramfenicolo*

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

#### *Altri medicinali*

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

#### 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

Il paracetamolo è escreto in piccole quantità nel latte materno. E' stato riportato rash nei bambini allattati con latte materno. Tuttavia, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno.

Deve, comunque, essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano.

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

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistema ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT). La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| <b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>             | <b>Termini MedDRA</b>                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Agranulocitosi<br>Leucopenia<br>Anemia                                                                                                                                            |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Reazioni gastrointestinali                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Insufficienza epatica<br>Necrosi epatica<br>Epatite<br>Alterazione della funzionalità epatica                                                                                                                       |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  | Reazione Anafilattica<br>Shock anafilattico<br>Angioedema<br>Ipersensibilità<br>Edema della laringe                                                                                                                 |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> | Broncospasmo                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Esami diagnostici</b>                                 | INR anormale (vedere paragrafo 4.5)<br>Enzimi epatici aumentati                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   | Orticaria<br>Eritema<br>Eritema multiforme<br>Eruzione cutanea<br>Pustolosi esantematica acuta generalizzata<br>Necrolisi epidermica tossica<br>Sindrome di Stevens-Johnson<br>Porpora<br>Eruzione fissa da farmaci |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Cefalea                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           | Vertigine                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie vascolari</b>                               | Ipotensione (soprattutto a seguito di anafilassi)                                                                                                                                                                   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                       | Insufficienza renale acuta<br>Nefrite interstiziale<br>Ematuria<br>Anuria                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       | Acidosi metabolica con gap anionico elevato                                                                                                                                                                         |

## 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 glutatione.

### 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

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi.

Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte. Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo 1 o 2 giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 o 4 giorni.

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo, sono stati osservati:

- danno renale acuto,
- coagulazione intravascolare disseminata,
- rari casi di pancreatite acuta.

#### Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile, entro 8 ore dall'ingestione. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici–antipiretici, anilidi.

Codice ATC: N02BE01

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo viene assorbito in maniera rapida e pressoché completa a livello gastrointestinale e si distribuisce rapidamente nei liquidi organici. Il picco plasmatico viene raggiunto in 30-60 minuti.

La quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche è scarsa.

L'emivita plasmatica del paracetamolo è di 2-2½ ore.

Il paracetamolo è metabolizzato a livello epatico: il 60-80% viene escreto nelle urine sotto forma di glucuronoconjugati, il 20-30% come sulfoconjugati e meno del 5% in forma immodificata. Una piccola frazione (inferiore al 4%) viene convertita, per intervento del citocromo P450, in un metabolita, successivamente inattivato per coniugazione con il glutatone.

In caso di sovradosaggio massivo, la quantità di tale metabolita risulta aumentata.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p. sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate.

Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. 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

Ipromellosa, povidone, croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina, gliceril beenato, magnesio stearato.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità specifiche.

### 6.3 Periodo di validità

3 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 alluminio/PVC

Astuccio contenente 16 o 30 compresse

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

UPSA S.A.S.- Rueil Malmaison (Francia), rappresentata in Italia da: UPSA ITALY S.R.L Viale Luca Gaurico 9/11 – Roma

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Effergalgen 500 mg compresse - 16 compresse  
026608125  
Effergalgen 500 mg compresse - 30 compresse  
026608289

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Agosto 1996  
Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effergal 500 mg compresse effervescenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa effervescente contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti: una compressa effervescente contiene 50 mg di sodio benzoato (E211), 126 mg di sorbitolo (E420), 197 mg di sodio e nell'aroma 0,96 mg di fruttosio, glucosio e saccarosio; vedere paragrafo 4.4.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

Compressa piatta di colore da bianco a bianco sporco, con bordi smussati e una linea di frattura, che provoca una reazione effervescente quando viene sciolta in acqua.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili in adulti e bambini di peso corporeo superiore ai 26 kg (età approssimativa a partire dagli 8 anni).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Un sovradosaggio accidentale di paracetamolo può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

##### Posologia

Effergal 500 mg compresse effervescenti è riservato ad adulti e bambini di peso corporeo superiore ai 26 kg (circa 8 anni).

Nei bambini devono essere rispettati gli schemi posologici in base al peso corporeo e quindi è necessario scegliere la formulazione adatta. La corrispondenza tra età e peso è solo orientativa.

##### *Adulti*

Il dosaggio è di 1 compressa effervescente ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 4 ore senza superare le 6 compresse al giorno.

In caso di dolore più intenso, possono essere assunte 2 compresse effervescenti ogni somministrazione per un massimo di 3 volte al giorno, sempre rispettando un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

##### *Popolazione pediatrica*

**Bambini di peso corporeo compreso tra 26 kg e 40 kg (età compresa tra 8 e 13 anni circa):** il dosaggio è di 1 compressa effervescente ogni somministrazione da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 4 compresse effervescenti al giorno.

*Adolescenti di peso corporeo superiore a 40 kg (circa 12 anni o più):* il dosaggio è di 1 compressa effervescente ogni somministrazione da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 4 ore senza superare le 6 compresse effervescenti al giorno.

#### Frequenza della somministrazione

Somministrazioni regolari evitano l'oscillazione dei livelli del dolore o della febbre.

- Nei bambini l'intervallo tra le somministrazioni deve essere regolare, sia di giorno che di notte, e deve essere preferibilmente di almeno 6 ore
- Negli adulti e negli adolescenti bisogna sempre rispettare un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

#### Dosaggio massimo raccomandato

Negli adulti e adolescenti di peso corporeo superiore ai 40 kg, il dosaggio totale di paracetamolo non deve superare i 3 g al giorno.

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale l'intervallo minimo tra le somministrazioni deve essere modificato come segue:

- clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 6 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 3 g;
- clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 8, senza superare la dose massima giornaliera di 2 g

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra le somministrazioni prolungato.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg
- epatopatia attiva cronica o compensata, in particolare quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata
- sindrome di Gilbert (iperbilirubinemia familiare)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutathione epatico)
- disidratazione.

#### Anziani

Nei pazienti anziani solitamente non è richiesto un aggiustamento della dose, a meno che non siano presenti condizioni concomitanti che lo richiedano.

#### Durata del trattamento

Dopo 3 giorni consecutivi di trattamento, è necessaria la valutazione medica.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Sciogliere completamente la compressa effervescente in un bicchiere d'acqua.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

Non masticare o deglutire la compressa.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione) (vedere paragrafo 4.5).

In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;
- pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2);
- alcolismo cronico, anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia, digiuno prolungato.

Il consumo di alcol durante la terapia non è raccomandato.

L'uso prolungato (continuato o ripetuto) di analgesici (>3 mesi) in pazienti con cefalea cronica può aumentare o peggiorare la cefalea. La cefalea indotta da un uso eccessivo di analgesici (MOH - Medication-Overuse Headache) non deve essere trattata con un aumento del dosaggio.

In questi casi, è necessaria la valutazione medica.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale severa e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (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.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematica acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi, e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

In caso di reazioni allergiche si deve sospendere la somministrazione.

##### **Eccipienti con effetti noti**

Questo medicinale contiene 50 mg di sodio benzoato (E211) per compressa effervescente. Un aumento della bilirubina nel sangue dopo la sua separazione dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale, che può progredire fino al kernicterus (deposito di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

Questo medicinale contiene 0,96 mg di fruttosio in ogni compressa effervescente.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 126 mg di sorbitolo (E420) in una compressa effervescente. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti fruttosio (o sorbitolo) e l'assunzione di fruttosio (o sorbitolo) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Questo medicinale contiene 197 mg di sodio in ogni compressa effervescente, pari a circa il 10% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

La dose massima giornaliera (6 compresse effervescenti) è pari a circa l'60% dell'apporto massimo giornaliero di sodio raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Effergal 500 mg è un medicinale con un'alta percentuale di sodio.

Nei pazienti che seguono diete prive di sale o a basso contenuto di sale, i 197 mg di sodio, contenuti in ogni compressa effervescente, devono essere considerati nell'assunzione giornaliera.

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

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

##### *Esami diagnostici*

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).

##### *Anticoagulanti*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

##### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

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

##### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

##### *Probenecid*

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

##### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

##### *Flucloxacillina*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina, poiché l'assunzione concomitante di questi farmaci 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).

##### *Cloramfenicolo*

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

#### *Altri medicinali*

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

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

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

##### 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

Il paracetamolo è escreto in piccole quantità nel latte materno. E' stato riportato rash nei bambini allattati con latte materno. Tuttavia, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno. Deve, comunque, essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano.

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

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistema ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT). La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| <b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>             | <b>Termini MedDRA</b>                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Agranulocitosi<br>Leucopenia<br>Anemia                                                                                                                                            |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Reazioni gastrointestinali                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Insufficienza epatica<br>Necrosi epatica<br>Epatite<br>Alterazione della funzionalità epatica                                                                                                                       |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  | Reazione Anafilattica<br>Shock anafilattico<br>Angioedema<br>Ipersensibilità<br>Edema della laringe                                                                                                                 |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> | Broncospasmo                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Esami diagnostici</b>                                 | INR anormale (vedere paragrafo 4.5)<br>Enzimi epatici aumentati                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   | Orticaria<br>Eritema<br>Eritema multiforme<br>Eruzione cutanea<br>Pustolosi esantematica acuta generalizzata<br>Necrolisi epidermica tossica<br>Sindrome di Stevens-Johnson<br>Porpora<br>Eruzione fissa da farmaci |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Cefalea                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           | Vertigine                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie vascolari</b>                               | Ipotensione (soprattutto a seguito di anafilassi)                                                                                                                                                                   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                       | Insufficienza renale acuta<br>Nefrite interstiziale<br>Ematuria<br>Anuria                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       | Acidosi metabolica con gap anionico elevato                                                                                                                                                                         |

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 glutatone.

#### **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

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi.

Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte. Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 - 4 giorni.

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo, sono stati osservati:

- danno renale acuto,
- coagulazione intravascolare disseminata,
- rari casi di pancreatite acuta.

##### Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile, entro 8 ore dall'ingestione. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici-antipiretici, anilidi

Codice ATC: N02BE01

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo viene assorbito in maniera rapida e pressoché completa a livello gastrointestinale e si distribuisce rapidamente nei liquidi organici.

Il picco plasmatico viene raggiunto in 20-30 minuti.

La quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche è scarsa.

L'emivita plasmatica del paracetamolo è di 2-2½ ore.

Il paracetamolo è metabolizzato a livello epatico: il 60-80% viene escreto nelle urine sotto forma di glucuronoconjugati, il 20-30% come sulfoconjugati e meno del 5% in forma immodificata. Una piccola frazione (inferiore al 4%) viene convertita, per intervento del citocromo P 450, in un metabolita, successivamente inattivato per coniugazione con il glutatone.

In caso di sovradosaggio massivo, la quantità di tale metabolita risulta aumentata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate.

Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. 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

Acido citrico anidro, sodio carbonato anidro, sodio idrogeno carbonato, sorbitolo (E420), saccarina sodica, docusato di sodio, povidone, benzoato di sodio aroma di pompelmo e arancia (che contiene fruttosio, glucosio, saccarosio).

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità specifiche.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Strip alluminio/polietilene

Astuccio contenente 16 o 20 compresse.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

UPSA S.A.S. - Rueil Malmaison (Francia), rappresentata in Italia da: UPSA ITALY S.R.L Viale Luca Gaurico 9/11 – Roma

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Effergalgen 500 mg compresse effervescenti – 16 compresse effervescenti

026608036

Effergalgen 500 mg compresse effervescenti – 20 compresse effervescenti

026608277

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 1992

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effergalgan adulti 1000 mg compresse effervescenti  
Effergalgan adulti 1000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Compresse effervescenti

Una compressa contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 1000 mg

*Eccipienti con effetti noti:* sodio 394 mg  
sorbitolo (E420) 252,2 mg  
sodio benzoato (E211) 100 mg

#### Compresse rivestite con film

Una compressa contiene

*Principio attivo:* paracetamolo 1000 mg

*Eccipienti con effetti noti:* croscarmellosa e agente filmante, a loro volta contenenti glucosio, fruttosio e saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti  
Compresse rivestite con film

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili negli adulti.  
Trattamento sintomatico del dolore artrosico negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Un sovradosaggio accidentale di paracetamolo può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

#### Posologia

Effergalgan adulti 1000 mg è riservato ad adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni.

Il dosaggio è di 1 compressa per ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di 6-8 ore, senza superare le 3 compresse al giorno. In caso di dolore più intenso, la somministrazione può essere ripetuta dopo un intervallo di almeno 4 ore.

#### Frequenza della somministrazione

Somministrazioni regolari evitano l'oscillazione dei livelli del dolore o della febbre.

Bisogna sempre rispettare un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

### Dosaggio massimo raccomandato

Il dosaggio totale di paracetamolo non deve superare i 3 g al giorno.

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale l'intervallo minimo tra le somministrazioni deve essere modificato come segue:

- clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 6 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 3 g;
- clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 8 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 2 g.

### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra le somministrazioni prolungato.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg
- epatopatia attiva cronica o compensata, in particolare quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata
- sindrome di Gilbert (iperbilirubinemia familiare)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico)
- disidratazione.

### Anziani

Nei pazienti anziani solitamente non è richiesto un aggiustamento della dose, a meno che non siano presenti condizioni concomitanti che lo richiedano.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

### Compresse effervescenti

Sciogliere completamente la compressa effervescente in un bicchiere d'acqua. Non masticare o deglutire la compressa intera.

### Compresse rivestite con film

Deglutire la compressa intera con un bicchiere d'acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti di età inferiore ai 15 anni.

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

L'impiego di Efferalgan adulti 1000 mg è riservato a soggetti di età superiore ai 15 anni, in ragione del dosaggio di paracetamolo in ciascuna compressa.

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione medica) (vedere paragrafo 4.5). In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione

delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;
- pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2);
- alcolismo cronico, anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia, digiuno prolungato.

Il consumo di alcol durante la terapia non è raccomandato.

L'uso prolungato (continuato o ripetuto) di analgesici (>3 mesi) in pazienti con cefalea cronica può aumentare o peggiorare la cefalea. La cefalea indotta da un uso eccessivo di analgesici (MOH - Medication-Overuse Headache) non deve essere trattata con un aumento del dosaggio.

In questi casi, è necessaria la valutazione medica.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi quali compromissione renale severa e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (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.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematica acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

#### Compresse effervescenti

Questo medicinale contiene:

- 394 mg di sodio per compressa effervescente, equivalente a circa il 20% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo medicinale è quindi considerato ad alto contenuto di sodio. Da tenere in considerazione in pazienti che seguano una dieta a basso contenuto di sodio.
- 252,2 mg di sorbitolo (E420) per compressa effervescente, equivalente a 252,2 mg/3725 mg.
- 1,93 mg di fruttosio (contenuto nell'aroma pompelmo e arancia) per compressa effervescente.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti fruttosio (o sorbitolo) e l'assunzione di fruttosio (o sorbitolo) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

- 100 mg di sodio benzoato (E211) per compressa effervescente, equivalente a 100 mg/3725 mg.

#### Compresse rivestite con film

Una compressa contiene:

- meno di 1 mmol di sodio, cioè è essenzialmente “senza sodio”.  
circa 0,2 mg di sorbitolo (agente filmante) per compressa. Sorbitolo è una fonte di fruttosio i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.
- Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.
- L'agente filmante e la croscarmellosa sodica contengono anche 0,43 mg di glucosio (agente filmante e croscarmellosa sodica), circa 0,1 mg di fruttosio (croscarmellosa sodica), 0,1 mg di saccarosio (croscarmellosa sodica) per compressa.  
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti fruttosio (o sorbitolo) e l'assunzione di fruttosio (o sorbitolo) con la dieta deve essere considerato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

##### *Esami diagnostici*

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).

##### *Anticoagulanti*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

##### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

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

##### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un

aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

##### *Probenecid*

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

##### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

##### *Flucloxacillina*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina, poiché l'assunzione concomitante di questi farmaci 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).

##### *Cloramfenicolo*

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

#### *Altri medicinali*

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

#### 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

Il paracetamolo è escreto in piccole quantità nel latte materno. È stato riportato rash nei bambini allattati con latte materno. Tuttavia, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno. Deve, comunque, essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano.

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

Questo medicinale non altera le capacità di guida o l'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistema ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT). La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| <b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>             | <b>Termini MedDRA</b>                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Agranulocitosi<br>Leucopenia<br>Anemia                                                                                                                                            |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Reazioni gastrointestinali                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Insufficienza epatica<br>Necrosi epatica<br>Epatite<br>Alterazione della funzionalità epatica                                                                                                                       |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  | Reazione Anafilattica<br>Shock anafilattico<br>Angioedema<br>Ipersensibilità<br>Edema della laringe                                                                                                                 |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> | Broncospasmo                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Esami diagnostici</b>                                 | INR anormale (vedere paragrafo 4.5)<br>Enzimi epatici aumentati                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   | Orticaria<br>Eritema<br>Eritema multiforme<br>Eruzione cutanea<br>Pustolosi esantematica acuta generalizzata<br>Necrolisi epidermica tossica<br>Sindrome di Stevens-Johnson<br>Porpora<br>Eruzione fissa da farmaci |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Cefalea                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           | Vertigine                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie vascolari</b>                               | Ipotensione (soprattutto a seguito di anafilassi)                                                                                                                                                                   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                       | Insufficienza renale acuta<br>Nefrite interstiziale<br>Ematuria<br>Anuria                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       | Acidosi metabolica con gap anionico elevato                                                                                                                                                                         |

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 glutatione.

#### **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

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi. Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, con conseguenti insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte.

Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3 - 4 giorni.

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo, sono stati osservati:

- danno renale acuto,
- coagulazione intravascolare disseminata,
- rari casi di pancreatite acuta.

##### *Misure di emergenza*

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile, entro 8 ore dall'ingestione. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici-antipiretici, anilidi.

Codice ATC: N02BE01

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo viene assorbito in maniera rapida e pressoché completa a livello gastrointestinale e si distribuisce rapidamente nei liquidi organici.

Il picco plasmatico viene raggiunto in 20-30 minuti per le compresse effervescenti ed in 30-60 minuti per le compresse rivestite con film.

La quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche è scarsa.

L'emivita plasmatica del paracetamolo è di 2-2½ ore.

Il paracetamolo è metabolizzato a livello epatico: il 60-80% viene escreto nelle urine sotto forma di glicuronoconiugati, il 20-30% come sulfoconiugati e meno del 5% in forma immodificata. Una piccola frazione

(inferiore al 4%) viene convertita, per intervento del citocromo P 450, in un metabolita, successivamente inattivato per coniugazione con il glutatone.

In caso di sovradosaggio massivo, la quantità di tale metabolita risulta aumentata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p. sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate.

Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. 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

#### Compresse effervescenti

Acido citrico anidro, **sodio** idrogeno carbonato, **sodio** carbonato anidro, **sorbitolo (E420)**, **sodio** docusato, povidone, **sodio benzoato (E211)**, saccarina sodica, aroma pompelmo e arancia (contenente fruttosio).

#### Compresse rivestite con film

Idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica (contenente glucosio, fruttosio e saccarosio), silice colloidale idrofoba, gliceril beenato, magnesio stearato, agente filmante\*.

\*Composizione dell'agente filmante: trigliceridi a catena media, polidestrosio, calcio carbonato, ipromellosa (contenente glucosio, fruttosio e saccarosio).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto delle confezioni

#### Compresse effervescenti

Strip alluminio/polietilene. Astuccio contenente 16 o 20 compresse aroma pompelmo e arancia

#### Compresse rivestite con film

Blister alluminio/PVC. Astuccio contenente 16 compresse

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

Nessuna istruzione particolare.

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

UPSA S.A.S.- Rueil Malmaison (Francia), rappresentata in Italia da: UPSA ITALY S.R.L Viale Luca Gaurico 9/11 – Roma



#### 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Effergalgan adulti 1000 mg compresse effervescenti - 16 compresse aroma pompelmo e arancia  
026608240

Effergalgan adulti 1000 mg compresse effervescenti - 20 compresse aroma pompelmo e arancia  
026608265

Effergalgan adulti 1000 mg compresse rivestite con film - 16 compresse  
026608214

#### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effergalgan 330 mg compresse effervescenti con vitamina C

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa effervescente contiene

*Principi attivi:* paracetamolo 330 mg

acido ascorbico 200 mg

*Eccipienti con effetti noti:* sodio 329,530 mg

sorbitolo (E420) 300 mg

sodio benzoato (E211) 50 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e delle condizioni febbrili negli adulti e nei bambini.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare il rischio di sovradosaggio, controllare che altri farmaci somministrati (con o senza prescrizione medica) non contengano paracetamolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Un sovradosaggio accidentale può provocare danno epatico grave e morte (vedere paragrafo 4.9).

##### Posologia

Effergalgan 330 mg compresse effervescenti con vitamina C è riservato ad adulti e bambini di peso corporeo uguale o superiore ai 26 kg (circa 8 anni o più).

Nei bambini devono essere rispettati gli schemi posologici in base al peso corporeo e quindi è necessario scegliere una formulazione adatta. La corrispondenza tra età e peso è solo orientativa.

##### *Adulti*

Il dosaggio è di 1 o 2 compresse effervescenti ogni somministrazione da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 4 ore, senza superare le 9 compresse effervescenti al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

*Bambini di peso corporeo compreso tra 26 kg e 30 kg (età compresa tra 8 e 10 anni circa):* il dosaggio è di 1 compressa effervescente ogni somministrazione da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 5 compresse effervescenti al giorno.

*Bambini di peso corporeo compreso tra 31 kg e 40 kg (età compresa tra 10 e 13 anni circa):* il dosaggio è di 1 o 2 compresse effervescenti ogni somministrazione da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 6 compresse effervescenti al giorno.

*Adolescenti di peso corporeo compreso tra 41 kg e 50 kg (età compresa tra 12 e 15 anni circa):* il dosaggio è di 1 o 2 compresse effervescenti ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di almeno 6 ore, senza superare le 7 compresse effervescenti al giorno.

*Adolescenti di peso corporeo superiore ai 50 kg (circa 15 anni o più):* il dosaggio è di 1 o 2 compresse effervescenti ogni somministrazione, da ripetere, se necessario, dopo un intervallo di 4 ore, senza superare le 9 compresse effervescenti al giorno.

#### Frequenza della somministrazione

Somministrazioni regolari evitano l'oscillazione dei livelli del dolore o della febbre.

- nei bambini, l'intervallo tra le somministrazioni deve essere regolare, sia di giorno che di notte, e deve essere preferibilmente di almeno 6 ore
- negli adulti e negli adolescenti, bisogna sempre rispettare un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.

#### Dosaggio massimo raccomandato

Negli adulti e adolescenti di peso corporeo superiore ai 40 kg, il dosaggio totale di paracetamolo non deve superare i 3 g al giorno.

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale l'intervallo minimo tra le somministrazioni deve essere modificato come segue:

- clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 6 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 3 g;
- clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min: l'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 8 ore, senza superare la dose massima giornaliera di 2 g.

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la dose deve essere ridotta o l'intervallo tra due somministrazioni prolungato.

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2 g nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg
- epatopatia attiva cronica o compensata, in particolare quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata
- sindrome di Gilbert (iperbilirubinemia familiare)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico)
- disidratazione

#### Anziani

Nei pazienti anziani solitamente non è richiesto un aggiustamento della dose, a meno che non siano presenti condizioni concomitanti che lo richiedano.

#### Durata del trattamento

Dopo 3 giorni consecutivi di trattamento, è necessaria la valutazione medica.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Sciogliere completamente la compressa effervescente in un bicchiere d'acqua e bere immediatamente. Non masticare o deglutire la compressa intera.

A causa della presenza di vitamina C, evitare di assumere il medicinale alla fine della giornata.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco (con o senza prescrizione medica) (vedere paragrafo 4.5).

In caso di trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto, vedere paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue. In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica;
- pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2);
- alcolismo cronico, anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia, digiuno prolungato.

Il consumo di alcol durante la terapia non è raccomandato.

L'uso prolungato (continuato o ripetuto) di analgesici (>3 mesi) in pazienti con cefalea cronica può aumentare o peggiorare la cefalea. La cefalea indotta da un uso eccessivo di analgesici (MOH - Medication-Overuse Headache) non deve essere trattata con un aumento del dosaggio.

In questi casi, è necessaria la valutazione medica.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale severa e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (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.

Per la presenza di vitamina C, il medicinale deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi del metabolismo del ferro (ad esempio, emocromatosi, anemia sideroblastica, talassemia), predisposizione alla formazione di calcoli delle vie urinarie e carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.

Il paracetamolo può causare reazioni cutanee gravi come pustolosi esantematosa acuta generalizzata, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati circa i segni di reazioni cutanee gravi, e l'uso del farmaco deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Questo medicinale contiene:

- 329,530 mg di sodio per compressa, equivalente al 15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo medicinale è quindi considerato ad alto contenuto di sodio. Da tenere in considerazione in pazienti che seguano una dieta a basso contenuto di sodio;
- 300 mg di sorbitolo (E420) per compressa, equivalente a 300 mg/2955 mg: ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale;
- 50 mg di sodio benzoato (E211) per compressa, equivalente a 50 mg/2955 mg.

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

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

##### *Esami diagnostici*

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).

##### *Anticoagulanti*

L'uso concomitante di paracetamolo con cumarinici, incluso warfarin, può portare a variazioni dei valori di INR. In tali casi, deve essere effettuato un monitoraggio più rigido dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo l'interruzione del trattamento con paracetamolo.

##### *Farmaci induttori delle monoossigenasi*

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

##### *Fenitoina*

La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l'assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo. I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

##### *Probenecid*

Il probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l'inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

##### *Salicilamide*

La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del paracetamolo.

##### *Flucloxacillina*

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina, poiché l'assunzione concomitante di questi farmaci 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).

##### *Deferoxamina*

La somministrazione concomitante di alte dosi di vitamina C con l'agente chelante deferoxamina può aumentare il ferro tissutale a livelli tossici e portare a insufficienza cardiaca.

##### *Cloramfenicolo*

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

##### *Altri medicinali*

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (p.e. gli anticolinergici) possono determinare stasi antrale ritardando l'assorbimento del paracetamolo e quindi l'insorgenza dell'effetto analgesico.

Usare con estrema cautela nei pazienti trattati con zidovudina.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata. L'uso del medicinale durante la gravidanza e l'allattamento non è raccomandato. Se, a seguito di valutazione clinica, il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il bambino, Efferalgan 330 mg compresse effervescenti con vitamina C deve essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

### Gravidanza

#### *Paracetamolo*

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 deve essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

### Vitamina C

La vitamina C passa dal sangue materno a quello fetale attraverso un meccanismo di trasporto attivo.

In considerazione dei dati limitati su alte dosi di vitamina C durante la gravidanza, l'uso del medicinale non è raccomandato.

### Allattamento

#### *Paracetamolo*

Il paracetamolo è escreto in piccole quantità nel latte materno. È stato riportato rash nei bambini allattati con latte materno. Tuttavia, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento al seno. Deve, comunque, essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano.

### *Vitamina C*

La vitamina C è escreta nel latte materno umano.

In considerazione dei dati limitati su alte dosi di vitamina C durante l'allattamento, l'uso del medicinale non è raccomandato.

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

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT). La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| <b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>             | <b>Termini MedDRA</b>                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Agranulocitosi<br>Leucopenia<br>Anemia                                                                                                                                            |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Reazioni gastrointestinali                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Insufficienza epatica<br>Necrosi epatica<br>Epatite<br>Alterazione della funzionalità epatica                                                                                                                       |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  | Reazione Anafilattica<br>Shock anafilattico<br>Angioedema<br>Ipersensibilità<br>Edema della laringe                                                                                                                 |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> | Broncospasmo                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Esami diagnostici</b>                                 | INR anormale (vedere paragrafo 4.5)<br>Enzimi epatici aumentati                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   | Orticaria<br>Eritema<br>Eritema multiforme<br>Eruzione cutanea<br>Pustolosi esantematica acuta generalizzata<br>Necrolisi epidermica tossica<br>Sindrome di Stevens-Johnson<br>Porpora<br>Eruzione fissa da farmaci |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Cefalea                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           | Vertigine                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie vascolari</b>                               | Ipotensione (soprattutto a seguito di anafilassi)                                                                                                                                                                   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                       | Insufficienza renale acuta<br>Nefrite interstiziale<br>Ematuria<br>Anuria                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       | Acidosi metabolica con gap anionico elevato                                                                                                                                                                         |

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 glutatione.

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di vitamina C, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione

per Sistemi ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT), La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| Classificazione per Sistemi ed Organi           | Termini MedDRA                |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|
| Patologie gastrointestinali                     | Diarrea<br>Dolore addominale  |
| Patologie del sistema nervoso                   | Capogiro                      |
| Patologie renali e urinarie                     | Iperossaluria<br>Cromaturia   |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Orticaria<br>Eruzione cutanea |

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paracetamolo con vitamina C, derivanti dalla sorveglianza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT), La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

| Classificazione per Sistemi ed Organi           | Termini MedDRA                                                      |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico          | Agranulocitosi                                                      |
| Patologie gastrointestinali                     | Dolore addominale                                                   |
| Patologie epatobiliari                          | Epatite                                                             |
| Disturbi del sistema immunitario                | Reazione anafilattica<br>Ipersensibilità                            |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Angioedema<br>Dermatite<br>Prurito<br>Eruzione cutanea<br>Orticaria |

#### 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

Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica, e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi.

Il sovradosaggio con ingestione acuta di 7,5 g o più di paracetamolo negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte. Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3-4 giorni.

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo, sono stati osservati:

-danno renale acuto,



- coagulazione intravascolare disseminata,
- rari casi di pancreatite acuta.

#### Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa od orale, se possibile, entro 8 ore dall'ingestione. L'NAC può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con una piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici ed antipiretici, paracetamolo, associazioni (esclusi gli psicolettici).  
Codice ATC: N02BE51

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo viene assorbito in maniera rapida e pressoché completa a livello gastrointestinale e si distribuisce rapidamente nei liquidi organici.

Il picco plasmatico viene raggiunto in 20-30 minuti.

La quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche è scarsa.

L'emivita plasmatica del paracetamolo è di 2-2½ ore.

Il paracetamolo è metabolizzato a livello epatico: il 60-80% viene escreto nelle urine sotto forma di glicuronoconjugati, il 20-30% come sulfoconjugati e meno del 5% in forma immodificata. Una piccola frazione (inferiore al 4%) viene convertita, per intervento del citocromo P 450, in un metabolita, successivamente inattivato per coniugazione con il glutatone.

In caso di sovradosaggio massivo, la quantità di tale metabolita risulta aumentata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate. Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. 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

Potassio idrogeno carbonato, **sodio** idrogeno carbonato, **sorbitolo (E420)**, acido citrico, **sodio benzoato (E211)**, **sodio** docusato, povidone.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità specifiche.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo prima apertura: 3 mesi.

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

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Tubo di polipropilene.

Astuccio contenente due tubi da 10 compresse ciascuno.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

UPSA S.A.S.- Rueil Malmaison (Francia), rappresentata in Italia da: UPSA ITALY S.R.L Viale Luca Gaurico 9/11 – Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

026608075

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1992

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**