
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Zeta 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
principio attivo: paracetamolo 500 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come antipiretico: trattamento sintomatico di affezioni febbrili quali l'influenza, le malattie esantematiche, le affezioni acute del tratto respiratorio, ecc.
Come analgesico: cefalee, nevralgie, mialgie ed altre manifestazioni dolorose di media entità, di varia origine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per i bambini è indispensabile rispettare la posologia definita in funzione del loro peso corporeo. Le età approssimate in funzione del peso corporeo sono indicate a titolo di informazione.
Negli adulti, la posologia massima per via orale è di 3000 mg di paracetamolo al giorno (vedere paragrafo 4.9).

Il medico deve valutare la necessità di trattamenti per oltre 3 giorni consecutivi.

Lo schema posologico di Paracetamolo Zeta in rapporto al peso è il seguente:

Bambini di peso compreso tra 21 e 25 kg (approssimativamente tra i 6 e i 10 anni): ½ compressa alla volta, ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno (3 compresse).

Bambini di peso compreso tra 26 e 40 kg (approssimativamente tra gli 8 ed i 13 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 4 somministrazioni al giorno.

Ragazzi di peso compreso tra 41 e 50 kg (approssimativamente tra i 12 e i 15 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

Ragazzi di peso superiore a 50 kg (approssimativamente sopra i 15 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

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

Insufficienza renale

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paracetamolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico) disidratazione, ipovolemia.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh > 9), insufficienza epatica grave, epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi, perciò la somministrazione nei soggetti con insufficienza renale deve essere effettuata solo se effettivamente necessaria e sotto il diretto controllo medico.

In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

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.

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico. Pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci che rallentano (ad es. anticolinergici, oppioidi) o aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare rispettivamente una diminuzione o un aumento della biodisponibilità del prodotto.

La somministrazione concomitante di colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

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

L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori di INR. In questi casi deve essere condotto un monitoraggio più frequente dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo la sua interruzione.

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina). Lo stesso vale nei casi di etilismo e nei pazienti trattati con zidovudina. La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nonostante studi clinici in pazienti gravide o in allattamento non abbiano evidenziato particolari controindicazioni all'uso del paracetamolo né provocato effetti indesiderati a carico della madre o del bambino, si consiglia di somministrare il prodotto solo in casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

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.

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

Paracetamolo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del paracetamolo organizzati secondo la classificazione sistemica e organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati pertanto la frequenza risulta non nota.

Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (rash cutanei con eritema od orticaria, angioedema, edema della laringe, shock anafilattico)
Patologie del sistema nervoso	Vertigini
Patologie gastrointestinali	Reazione gastrointestinale
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica, eruzione cutanea
Patologie renali ed urinarie	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Le segnalazioni 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.

Sintomi

In caso di assunzione accidentale di dosi molto elevate di paracetamolo, l'intossicazione acuta si manifesta con anoressia, nausea e vomito seguiti da profondo decadimento delle condizioni generali; tali sintomi compaiono in genere entro le prime 24 ore. In caso di sovradosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma e alla morte. Simultaneamente vengono osservati un incremento dei livelli di transaminasi epatiche, lattico-deidrogenasi e bilirubinemia, ed una riduzione dei livelli di protrombina, che possono manifestarsi nelle 12 – 48 ore successive all'ingestione.

Trattamento

I provvedimenti da adottare consistono nello svuotamento gastrico precoce e nel ricovero ospedaliero per le cure del caso, mediante somministrazione, il più precocemente possibile, di N-acetilcisteina come antidoto: la posologia è di 150 mg/kg e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, per un totale di 300 mg/kg in 20 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici ed antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01.

L'effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad un'azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente mediata dal sistema oppioide e serotoninergico, oltre che da una azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello centrale. Inoltre, il paracetamolo possiede una spiccata attività antipiretica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Metabolismo

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

Eliminazione

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

L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Insufficienza renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi. La DL50 per il paracetamolo somministrato per os varia da 850 a oltre 3000 mg/kg a seconda della specie animale impiegata. Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato, amido di mais, povidone.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche di paracetamolo verso altri componenti.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale, al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato contenente 20 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zeta Farmaceutici S.p.A. Via Mentana, 38 - 36100 Vicenza

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

A.I.C. n. 031349018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 1993

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO ZETA 100 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene:

principio attivo: paracetamolo 100 mg.

Eccipiente con effetti noti: glicole propilenico, sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione limpida di colore arancio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nei bambini fino a 10 anni di età è indispensabile rispettare la posologia definita in base al peso corporeo e non in base all'età, che è approssimativa ed indicata solo a titolo di informazione. Se l'età del bambino non corrisponde al peso riportato in tabella, fare sempre riferimento al peso corporeo per la scelta del dosaggio.

Al di sotto dei tre mesi, in caso di ittero, è opportuno ridurre la dose singola.

Il medico deve valutare la necessità di trattamenti per oltre 3 giorni consecutivi.

Lo schema posologico di PARACETAMOLO ZETA in rapporto al peso è il seguente:

Peso	Età (approssimata)	Dose singola	Dose giornaliera
da 3,2 kg	0-30 giorni	8 gocce	Fino a 4 volte (ogni 6 ore)
da 4,3 kg	1 mese	10 gocce	
da 5,3 kg	2 mesi	13 gocce	
da 6,1 kg	3 mesi	22 gocce	
da 6,7 kg	4 mesi	25 gocce	
da 7,2 kg	5-6 mesi	27 gocce	
da 8 kg	7-10 mesi	30 gocce	
da 9 kg	11-14 mesi	33 gocce	
da 10 kg	15-19 mesi	36 gocce	
da 11 kg	20-23 mesi	39 gocce	

Per i bambini di peso compreso tra i 7,2 e gli 11 kg è possibile utilizzare anche l'altra formulazione di PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale, in quanto il dosaggio per fascia di peso è identico a quello previsto per le gocce. Per i bambini di peso uguale o maggiore di 12 kg si raccomanda di usare PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale.

Modo di somministrazione

Una goccia di PARACETAMOLO ZETA gocce orali, soluzione corrisponde a 4 mg di paracetamolo. 1 ml di soluzione corrisponde a 25 gocce. Capovolgere il flacone e versare il numero di gocce corrispondenti al dosaggio da impiegare in 25-50 ml di acqua e far bere al bambino.

Insufficienza renale

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al paracetamolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti affetti da grave anemia emolitica.
- Grave insufficienza epatocellulare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcol (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico) disidratazione, ipovolemia.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh > 9), insufficienza epatica grave, epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi, perciò la somministrazione nei soggetti con insufficienza renale deve essere effettuata solo se effettivamente necessaria e sotto il diretto controllo medico.

In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

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 glutatione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica, si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5.

PARACETAMOLO ZETA contiene

- **Glicole propilenico:** questo medicinale contiene circa 240 mg di propilene glicole per ogni dose da 10 gocce (circa 600 mg di glicole propilenico in 1 ml).
La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.
Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.
Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.
- **Sorbitolo:** questo medicinale contiene circa 48 mg di sorbitolo per ogni dose da 10 gocce (120 mg di sorbitolo in 1 ml). L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) 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.
Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.
- **Sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio nell'intero flacone da 30 ml, cioè è essenzialmente "senza sodio".
- **Etanolo (contenuto negli aromi):** questo medicinale contiene 3,2 mg di alcol (etanolo) per ogni dose da 10 gocce (che è equivalente a 8 mg/ml di etanolo). La quantità per ogni dose da 10 gocce di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico. Pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci che rallentano (ad es. anticolinergici, oppioidi) o aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare rispettivamente una diminuzione o un aumento della biodisponibilità del prodotto.

La somministrazione concomitante di colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

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

L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori di INR. In questi casi deve essere condotto un monitoraggio più frequente dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo la sua interruzione.

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina). Lo stesso vale nei casi di etilismo e nei pazienti trattati con zidovudina. La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del paracetamolo organizzati secondo la classificazione sistemica e organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati pertanto la frequenza risulta non nota.

Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi.
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema, edema della laringe, shock anafilattico).
Patologie del sistema nervoso	Vertigini.
Patologie gastrointestinali	Reazione gastrointestinale.
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica, eruzione cutanea.
Patologie renali ed urinarie	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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.

Sintomi

In caso di assunzione accidentale di dosi molto elevate di paracetamolo, l'intossicazione acuta si manifesta con anoressia, nausea e vomito seguiti da profondo decadimento delle condizioni generali; tali sintomi compaiono in genere entro le prime 24 ore. In caso di sovradosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma e alla morte. Simultaneamente vengono osservati un incremento dei livelli di transaminasi epatiche, lattico-deidrogenasi e bilirubinemia, ed una riduzione dei livelli di protrombina, che possono manifestarsi nelle 12 - 48 ore successive all'ingestione.

Trattamento

I provvedimenti da adottare consistono nello svuotamento gastrico precoce e nel ricovero ospedaliero per le cure del caso, mediante somministrazione, il più precocemente possibile, di N-acetilcisteina come antidoto: la posologia è di 150 mg/kg e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, per un totale di 300 mg/kg in 20 ore.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici ed antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01.

L'effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad un'azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente mediata dal sistema oppioide e serotoninergico, oltre che da una azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello centrale. Inoltre, il paracetamolo possiede una spiccata attività antipiretica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Metabolismo

Il paracetamolo è metabolizzato principalmente nel fegato. Due le vie metaboliche principali: coniugazione con acido glucuronico e solfo-coniugazione. Quest'ultima via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450 (in particolare

CYP2E1), conduce alla formazione di un intermedio reattivo, l'N-acetil-p-benzochinoneimina, che in normali condizioni d'impiego è rapidamente detossificata dal glutathione ed eliminata nelle urine dopo coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, durante le intossicazioni gravi, la quantità di questo metabolita tossico è aumentata.

Eliminazione

Essa è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita è eliminata dai reni in 24 ore, soprattutto come glucuronide (da 60 a 80%) e come solfo coniugati (da 20 a 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immutata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Insufficienza renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, Macrogol 6000, sorbitolo, disodio edetato, sucralosio, propile gallato, caramello liquido (E150a), aroma lampone naturale, aroma correttivo, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche di paracetamolo verso altri componenti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La validità dopo prima apertura del flaconcino è di 12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente un flaconcino in vetro ambrato chiuso da una capsula in polipropilene provvista di contagocce in vetro trasparente e pompetta in polivinilcloruro, contenente 30 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zeta Farmaceutici S.p.A. - Via Mentana, 38 - 36100 Vicenza

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

A.I.C. n. 031349044 "100 mg/ml gocce orali, soluzione" 1 flaconcino in vetro da 30 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2019

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO ZETA 240 mg soluzione orale in bustine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale contiene 24 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, sodio, sodio benzoato e glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale, trasparente, di consistenza sciropposa, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questa formulazione è indicata per bambini e adolescenti di peso corporeo superiore a 32 kg (approssimativamente di età superiore ai 10 anni) e per gli adulti.

Per i bambini di peso corporeo inferiore a 7,2 kg (approssimativamente sotto i 6 mesi di età) si raccomanda di utilizzare medicinali a base di paracetamolo disponibili in commercio nella formulazione in gocce orali, dotati di dispositivo dosatore idoneo al raggiungimento delle dosi necessarie.

Per i bambini di peso corporeo compreso tra i 7,2 kg e i 32 kg (approssimativamente tra 7 mesi e 10 anni di età) è disponibile la confezione multidose di Paracetamolo Zeta in flacone munita di siringa dosatrice e bicchierino dosatore.

Nei bambini sopra i 10 anni di età il rapporto tra peso ed età diviene non più omogeneo a causa dello sviluppo puberale che, a parità di età, ha un diverso impatto sul peso corporeo a seconda del sesso e delle caratteristiche individuali del bambino. Pertanto, sopra i 10 anni di età, la posologia della soluzione orale viene indicata in termini di intervalli di peso e di età, come di seguito riportato.

Bambini di peso tra 33 e 40 kg (di età superiore ai 10 anni ed inferiore ai 12 anni):

20 ml di soluzione orale alla volta (corrispondenti a 480 mg), da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 4 somministrazioni al giorno.

Bambini e adolescenti di peso superiore a 40 kg (di età uguale o superiore a 12 anni) e adulti:

20 ml di soluzione orale alla volta (corrispondenti a 480 mg), da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

Lo schema posologico di PARACETAMOLO ZETA 240 mg soluzione orale in bustine in rapporto al peso è il seguente:

Peso	Età (approssimata)	Dose singola	Dose giornaliera
da 33 kg fino a 40 kg	superiore a 10 anni e inferiore a 12 anni	20 ml (pari a due bustine)	Fino a 4 volte (ogni 6 ore)
maggiore di 40 kg	uguale o superiore a 12 anni	20 ml (pari a due bustine)	Fino a 6 volte (ogni 4 ore)
---	adulti	20 ml (pari a due bustine)	

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

Il medico deve valutare la necessità di trattamenti per oltre 3 giorni consecutivi.

Modo di somministrazione

La soluzione orale contiene 24 mg di paracetamolo per ml di prodotto.

Le bustine contengono 10 ml di soluzione orale corrispondenti a 240 mg di paracetamolo e possono essere utilizzate in tutte le situazioni dove sia necessario somministrare una dose di 480 mg, pari al contenuto di due bustine (per bambini sopra i 32 kg di peso corporeo, approssimativamente sopra i 10 anni di età, per gli adolescenti e per gli adulti).

Insufficienza renale

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti affetti da grave anemia emolitica.
- Grave insufficienza epatocellulare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione, ipovolemia.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare 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.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi, perciò la somministrazione nei soggetti con insufficienza renale deve essere effettuata solo se effettivamente necessaria e sotto il diretto controllo medico.

In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

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 glutatione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica, si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5.

PARACETAMOLO ZETA contiene

- **saccarosio:** questo medicinale contiene 7 g di saccarosio per dose da 20 ml (0,35 g di saccarosio per ogni ml). Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. 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;
- **sodio:** Questo medicinale contiene 43 mg di sodio per dose da 20 ml equivalente a 2,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto
- **sodio benzoato:** Questo medicinale contiene 100 mg di sodio benzoato per dose da 20 ml.
- **glicole propilenico** (nell'aroma fragola): Questo medicinale contiene fino a 48 mg di glicole propilenico per dose da 20 ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico. Pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci che rallentano (ad es. anticolinergici, oppioidi) o aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare rispettivamente una diminuzione o un aumento della biodisponibilità del prodotto.

La somministrazione concomitante di colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

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

L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori di INR. In questi casi deve essere condotto un monitoraggio più frequente dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo la sua interruzione.

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del paracetamolo organizzati secondo la classificazione sistemica e organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati pertanto la frequenza risulta non nota.

Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi.
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema, edema della laringe, shock anafilattico).
Patologie del sistema nervoso	Vertigini.
Patologie gastrointestinali	Reazione gastrointestinale.
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica, eruzione cutanea,
Patologie renali ed urinarie	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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.

Sintomi

In caso di assunzione accidentale di dosi molto elevate di paracetamolo, l'intossicazione acuta si manifesta con anoressia, nausea e vomito seguiti da profondo decadimento delle condizioni generali; tali sintomi compaiono in genere entro le prime 24 ore. In caso di sovradosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma e alla morte. Simultaneamente vengono osservati un incremento dei livelli di transaminasi epatiche, latticodeidrogenasi e bilirubinemia, ed una riduzione dei livelli di protrombina, che possono manifestarsi nelle 12 - 48 ore successive all'ingestione.

Trattamento

I provvedimenti da adottare consistono nello svuotamento gastrico precoce e nel ricovero ospedaliero per le cure del caso, mediante somministrazione, il più precocemente possibile, di N-acetilcisteina come antidoto: la posologia è di 150 mg/kg e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, per un totale di 300 mg/kg in 20 ore.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici ed antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01.

L'effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad un'azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente mediata dal sistema oppioide e serotoninergico, oltre che da una azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello centrale. Inoltre, il paracetamolo possiede una spiccata attività antipiretica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Metabolismo

Il paracetamolo è metabolizzato principalmente nel fegato. Due le vie metaboliche principali: coniugazione con acido glucuronico e solfo-coniugazione. Quest'ultima via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450 (in particolare CYP2E1), conduce alla formazione di un intermedio reattivo, l'N-acetil-p-benzochinoneimina, che in

normali condizioni d'impiego è rapidamente detossificata dal glutathione ed eliminata nelle urine dopo coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, durante le intossicazioni gravi, la quantità di questo metabolita tossico è aumentata.

Eliminazione

Essa è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita è eliminata dai reni in 24 ore, soprattutto come glucuronide (da 60 a 80%) e come solfo coniugati (da 20 a 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immutata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Insufficienza renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi. La DL₅₀ per il paracetamolo somministrato per os varia da 850 a oltre 3000 mg/kg a seconda della specie animale impiegata.

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, Macrogol 6000, potassio sorbato (E 202), sodio benzoato (E 211), saccarina sodica, acido citrico monoidrato, sodio citrato, aroma fragola (glicole propilenico), aroma mandarino naturale, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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

Astuccio contenente 20 bustine da 10 ml di soluzione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zeta Farmaceutici S.p.A. - Via Mentana, 38 - 36100 Vicenza

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

A.I.C. n. 031349032 "240 mg soluzione orale in bustine" 20 bustine PET/AL/PE da 10 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 luglio 2019

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale contiene 24 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, sodio, sodio benzoato e glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale, trasparente, di consistenza sciropposa, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nei bambini di peso fino a 7,2 kg si raccomanda di utilizzare medicinali a base di paracetamolo disponibili in commercio nella formulazione in gocce orali, dotati di dispositivo dosatore idoneo al raggiungimento delle dosi necessarie.

Nei bambini fino a 10 anni di età è indispensabile rispettare la posologia definita in base al peso corporeo e non in base all'età, che è approssimativa ed indicata solo a titolo di informazione. Se l'età del bambino non corrisponde al peso riportato in tabella, fare sempre riferimento al peso corporeo per la scelta del dosaggio.

Lo schema posologico di PARACETAMOLO ZETA in rapporto al peso è il seguente:

Peso	Età (approssimata)	Dose singola	Dose giornaliera
da 7,2 kg	5-6 mesi	4,5 ml	Fino a 4 volte (ogni 6 ore)
da 8 kg	7-10 mesi	5 ml	
da 9 kg	11-14 mesi	5,5 ml	
da 10 kg	15-19 mesi	6 ml	
da 11 kg	20-23 mesi	6,5 ml	
da 12 kg	2 anni	7,5 ml	
da 14 kg	3 anni	8,5 ml	
da 16 kg	4 anni	10 ml	
da 18 kg	5 anni	11 ml	
da 20 kg	6 anni	12,5 ml	
da 22 kg	7 anni	13,5 ml	
da 25 kg	8 anni	15,5 ml	
da 28 kg	9 anni	17,5 ml	
da 31 kg fino a 32 kg	10 anni	19 ml	

Nei bambini sopra i 10 anni di età il rapporto tra peso ed età diviene non più omogeneo a causa dello sviluppo puberale che, a parità di età, ha un diverso impatto sul peso corporeo a seconda del sesso e delle caratteristiche individuali del bambino. Pertanto, sopra i 10 anni di età, la posologia della soluzione orale viene indicata in termini di intervalli di peso e di età, come di seguito riportato.

Bambini di peso tra 33 e 40 kg (di età superiore ai 10 anni ed inferiore ai 12 anni):

20 ml di soluzione orale alla volta (corrispondenti a 480 mg), da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 4 somministrazioni al giorno.

Adolescenti di peso superiore a 40 kg (di età uguale o superiore a 12 anni) ed adulti:

20 ml di soluzione orale alla volta (corrispondenti a 480 mg), da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.

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

Il medico deve valutare la necessità di trattamenti per oltre 3 giorni consecutivi.

Modo di somministrazione

La soluzione orale contiene 24 mg di paracetamolo per ml di prodotto.

La confezione contiene un regolo posologico per facilitare il calcolo della dose del prodotto in funzione del peso corporeo. Alla confezione sono annessi una siringa dosatrice con indicate tacche di livello corrispondenti a 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 4,5 ml e 5 ml ed un bicchierino dosatore con indicate tacche di livello corrispondenti alle capacità di 5,5 ml, 6 ml, 6,5 ml, 7,5 ml, 8,5 ml, 10 ml, 11 ml, 12,5 ml, 13,5 ml, 15,5 ml, 17,5 ml e 19 ml, per la dispensazione della dose corretta da dover assumere.

Per l'apertura del flacone, spingere il tappo verso il basso e contemporaneamente girare.

Introdurre la siringa nel flacone e tirare delicatamente lo stantuffo riempiendola fino alla tacca corrispondente alla dose desiderata.

Introdurre la punta della siringa nella bocca del bambino ed esercitare una lieve pressione sullo stantuffo per far defluire la soluzione.

Per dosaggi superiori a 5 ml, versare il contenuto nel bicchierino. Ripetere l'atto fino al raggiungimento della tacca corrispondente al dosaggio indicato e somministrare al bambino, invitandolo a bere.

Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adulti, per i dosaggi pari a 20 ml, utilizzare il bicchierino riempiendolo 2 volte fino alla tacca di 10 ml (è disponibile anche una confezione in bustine monouso da 10 ml).

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo il prelievo dal flacone. Ogni eventuale residuo di prodotto nel bicchierino deve essere eliminato.

Dopo l'uso chiudere il flacone avvitando a fondo il tappo e lavare la siringa ed il bicchierino con acqua calda. Lasciarli asciugare, tenendoli fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Insufficienza renale

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti affetti da grave anemia emolitica.
- Grave insufficienza epatocellulare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico) disidratazione, ipovolemia.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare 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.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi, perciò la somministrazione nei soggetti con insufficienza renale deve essere effettuata solo se effettivamente necessaria e sotto il diretto controllo medico.

In caso di uso protratto è consigliabile monitorare la funzione epatica e renale e la crasi ematica.

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.

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

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5.

PARACETAMOLO ZETA contiene

- **saccarosio:** questo medicinale contiene 7 g di saccarosio per dose da 20 ml (0,35 g di saccarosio per ogni ml). Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. 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;
- **sodio:** Questo medicinale contiene 43 mg di sodio per dose da 20 ml equivalente a 2,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto;
- **sodio benzoato:** Questo medicinale contiene 100 mg di sodio benzoato per dose da 20 ml.
- **glicole propilenico** (nell'aroma fragola): Questo medicinale contiene fino a 48 mg di glicole propilenico per dose da 20 ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico. Pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci che rallentano (ad es. anticolinergici, oppioidi) o aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare rispettivamente una diminuzione o un aumento della biodisponibilità del prodotto.

La somministrazione concomitante di colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

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

L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori di INR. In questi casi deve essere condotto un monitoraggio più frequente dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo la sua interruzione.

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina). Lo stesso vale nei casi di etilismo e nei pazienti trattati con zidovudina. La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del paracetamolo organizzati secondo la classificazione sistemica e organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati pertanto la frequenza risulta non nota.

Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi.
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema, edema della laringe, shock anafilattico).
Patologie del sistema nervoso	Vertigini.
Patologie gastrointestinali	Reazione gastrointestinale.
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica, eruzione cutanea
Patologie renali ed urinarie	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

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:

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.

Sintomi

In caso di assunzione accidentale di dosi molto elevate di paracetamolo, l'intossicazione acuta si manifesta con anoressia, nausea e vomito seguiti da profondo decadimento delle condizioni generali; tali sintomi compaiono in genere entro le prime 24 ore. In caso di sovradosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma e alla morte. Simultaneamente vengono osservati un incremento dei livelli di transaminasi epatiche, latticodeidrogenasi e bilirubinemia, ed una riduzione dei livelli di protrombina, che possono manifestarsi nelle 12 - 48 ore successive all'ingestione.

Trattamento

I provvedimenti da adottare consistono nello svuotamento gastrico precoce e nel ricovero ospedaliero per le cure del caso, mediante somministrazione, il più precocemente possibile, di N-acetilcisteina come antidoto: la posologia è di 150 mg/kg e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, per un totale di 300 mg/kg in 20 ore.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici ed antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01.

L'effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad un'azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente mediata dal sistema oppioide e serotoninergico, oltre che da una azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello centrale. Inoltre, il paracetamolo possiede una spiccata attività antipiretica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Metabolismo

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

Eliminazione

Essa è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita è eliminata dai reni in 24 ore, soprattutto come glucuronide (da 60 a 80%) e come solfo coniugati (da 20 a 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immutata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Insufficienza renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi. La DL_{50} per il paracetamolo somministrato per os varia da 850 a oltre 3000 mg/kg a seconda della specie animale impiegata. Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, Macrogol 6000, potassio sorbato (E 202), sodio benzoato (E 211), saccarina sodica, acido citrico monoidrato, sodio citrato, aroma fragola (glicole propilenico), aroma mandarino naturale, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La validità dopo prima apertura del flacone è di 12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente un flacone di vetro ambrato chiuso da un tappo a prova di bambino, contenente 120 ml di soluzione orale. Alla confezione sono annessi una siringa dosatrice ed un bicchierino dosatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zeta Farmaceutici S.p.A. - Via Mentana, 38 - 36100 Vicenza

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

A.I.C. n. 031349020 "120 mg/5 ml soluzione orale" flacone da 120 ml con siringa dosatrice e bicchierino dosatore

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Luglio 2019

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO