

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO EG 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di paracetamolo.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa bianca, ovale con "500" inciso su di un lato e liscia sull'altro lato.
(17,5 mm di lunghezza x 7,3 mm di ampiezza x 5,7 mm di spessore).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato (mal di testa, mal di denti, nevralgia, dolori mestruali) e della febbre in adulti e bambini dagli 11 anni di età e/o con peso superiore a 33 kg.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi dipendono dal peso corporeo e dall'età; una dose singola può variare da 10 a 15 mg/kg di peso corporeo fino ad un massimo di 60 mg/kg di dose giornaliera totale.

L'intervallo specifico di dose dipende dai sintomi e dalla dose giornaliera massima. Non deve tuttavia essere inferiore a:

4 ore per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età,

6 ore i per bambini (≥ 11 e < 12 anni) di peso compreso tra 33 kg e 43 kg.

Peso corporeo (età)	Dose singola (dose di paracetamolo corrispondente)	Dose massima giornaliera (24 ore) (dose di paracetamolo corrispondente)
33 kg - 43 kg (Bambini di età compresa tra 11 e 12 anni)	500 mg	2.000 mg
44 kg – 65 kg (adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età)	500 mg	3.000 mg
>65 kg	500 – 1.000 mg	3.000 mg

La dose giornaliera massima di paracetamolo non deve superare 2000 mg o 3000 mg, in base al peso corporeo e all'età.

Non usare PARACETAMOLO EG per un periodo superiore a tre giorni senza controllo medico.

Gruppi speciali di pazienti

Anziani

La dose deve essere stabilita attentamente e deve essere valutata un'eventuale riduzione delle dosi sopra indicate.

Per questo gruppo di pazienti sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica o affetti dalla sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta o l'intervallo di somministrazione prolungato.

Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale la dose deve essere ridotta.

Filtrazione glomerulare	Dose
10-50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min	500 mg ogni 8 ore

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con un basso peso corporeo

L'uso di PARACETAMOLO EG 500 mg compresse non è raccomandato in bambini con meno di 11 anni o che pesano meno di 33 kg: questa concentrazione non è adatta per questa fascia di età. Sono tuttavia disponibili dosaggi e/o formulazioni appropriati per questa fascia d'età.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ingerire la compressa con un bicchiere d'acqua.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non superare la dose raccomandata.

Se si manifestano febbre alta o segni di un'infezione secondaria o se i sintomi persistono per più di 3 giorni, il quadro clinico necessita di valutazione medica.

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

Di norma i medicinali contenenti paracetamolo devono essere presi solo per pochi giorni senza il consiglio di un medico o di un dentista e non ad alte dosi.

È necessario che i pazienti siano consapevoli della necessità di non prendere contemporaneamente altri prodotti a base di paracetamolo.

L'uso concomitante con altri prodotti contenenti paracetamolo può portare ad un sovradosaggio. Il sovradosaggio di paracetamolo può causare disturbi a reni e sangue, insufficienza epatica che può richiedere trapianto di fegato o portare alla morte (vedere paragrafo 4.9).

Sono stati segnalati casi di disfunzione/insufficienza epatica in pazienti con basse riserve di glutatione, ad esempio in caso di grave malnutrizione, anoressia, bulimia o cachessia, basso indice di massa corporea, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), alcolismo cronico, sepsi.

In pazienti con stati di deplezione del glutatione, come la sepsi, l'uso del paracetamolo può aumentare il rischio di acidosi metabolica.

Usare con cautela in caso di disidratazione o ipovolemia.

Una preesistente malattia epatica aumenta il rischio di danni al fegato correlati al paracetamolo. I pazienti con insufficienza epatica o renale devono essere sottoposti a valutazione clinica prima di assumere questo medicinale ed essere attentamente monitorati.

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 medicinali che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica.

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 conta ematica.

Il rischio di un sovradosaggio è maggiore in pazienti con epatopatia alcolica non cirrotica. È necessaria una riduzione della dose nei pazienti che abusano di alcol. In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

Deve essere usata cautela quando il paracetamolo viene utilizzato in combinazione con induttori del CYP3A4 o sostanze che inducono gli enzimi epatici, come ad esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbital, carbamazepina.

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

In seguito all'uso inappropriato e prolungato di analgesici ad alte dosi può manifestarsi una cefalea non trattabile con alte dosi di questo prodotto.

Di solito, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di una combinazione di più sostanze analgesiche, può portare a danni renali permanenti con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Se ne sconsiglia quindi l'uso frequente e prolungato. L'assunzione di più dosi giornaliere in una unica somministrazione può danneggiare gravemente il fegato, pur non verificandosi in tal caso alcuno stato di incoscienza. È tuttavia necessario rivolgersi immediatamente al medico. L'uso prolungato senza la supervisione medica può risultare dannoso.

La brusca interruzione di analgesici assunti in modo inappropriato, per periodi prolungati e ad alte dosi può causare cefalea, stanchezza, dolori muscolari, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da sospensione si risolvono entro pochi giorni. Nel frattempo deve essere evitata l'assunzione di altri analgesici, che non dovranno essere ripresi senza controllo medico.

Popolazione pediatrica

In bambini trattati con 60 mg/kg/die di paracetamolo, la combinazione con un altro antipiretico non è giustificata se non in caso di inefficacia del trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

Se il paziente è in trattamento con antiinfiammatori, l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

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

L'effetto anticoagulante di warfarin e di altri derivati cumarinici può essere potenziato dall'uso giornaliero prolungato e regolare di paracetamolo con aumento del rischio di sanguinamento. L'interazione è dose-dipendente ma può manifestarsi già a dosi giornaliere di 1,5-2 g. Somministrazioni occasionali non danno luogo ad alcun effetto significativo.

Il paracetamolo deve essere usato 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).

L'uso concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza ad una riduzione nella conta dei leucociti (neutropenia). Questo medicinale, quindi, deve essere co-somministrato con AZT (zidovudina) solo su raccomandazione medica.

L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico (es. propantelina) può ritardare l'assorbimento e, di conseguenza, la comparsa dell'effetto del paracetamolo; al contrario, i medicinali che aumentano la velocità di svuotamento gastrico (es. metoclopramide, domperidone) comportano un aumento nella velocità di assorbimento. La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere ridotta dalla colestiramina. L'assunzione di colestiramina e paracetamolo deve essere distanziata di almeno un'ora.

Il probenecid riduce la clearance del paracetamolo di circa 50%. È quindi necessario dimezzare la dose di paracetamolo durante il trattamento concomitante.

Il rischio di tossicità da paracetamolo è aumentato in caso di alcolismo.

Gli induttori enzimatici come rifampicina, alcuni farmaci antiepilettici, Erba di San Giovanni possono determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di paracetamolo, la cui efficacia risulta di conseguenza diminuita. Inoltre il rischio di danno epatico è atteso essere maggiore in pazienti trattati contemporaneamente con induttori enzimatici e paracetamolo alla massima dose terapeutica.

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo e paracetamolo può indurre un prolungamento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di aumentarne la tossicità. In corso di trattamento con cloramfenicolo per via iniettiva si consiglia il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.

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

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

Il paracetamolo aumenta l'AUC dell'etinilestradiolo del 22%.

Il paracetamolo può ridurre la concentrazione plasmatica della lamotrigina.

Effetti sui test di laboratorio

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza non indica né tossicità malformativa né tossicità feto/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere utilizzato durante la gravidanza, tuttavia deve essere utilizzato alla dose efficace più bassa possibile per il più breve tempo possibile e con la frequenza più bassa possibile.

Allattamento

Il paracetamolo, alle dosi raccomandate, è escreto nel latte materno in piccole quantità.

Sulla base dei dati disponibili, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno. Comunque, deve essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano al seno.

È stata riportata in letteratura la possibilità di insorgenza di rash cutaneo nel bambino allattato con latte materno.

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

Il paracetamolo a causa della possibile insorgenza di vertigini, può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del paracetamolo organizzati secondo la classificazione per organi e sistemi MedDRA.

Molto comune ($\geq 1/10$)
Comune ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)
Non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)
Molto raro ($< 1/10.000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Anemia, depressione non emolitica midollare; depressione midollare, trombocitopenia.

Non nota: leucopenia, agranulocitosi.

Patologie cardiache:

Raro: Edema

Patologie vascolari:

Raro: Edema

Patologie gastrointestinali

Raro: Condizioni del pancreas esocrino, pancreatite acuta e cronica.

Non nota: Emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, reazioni gastrointestinali.

Patologie epatobiliari

Non nota: alterazioni della funzionalità epatica, epatiti, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.

Sono stati segnalati casi molto rari di gravi reazioni cutanee, fra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Angioedema, edema della laringe, shock anafilattico, asma.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: Capogiro.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: Broncospasmo in soggetti sensibili all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS.

Patologie renali e urinarie

Raro: Nefropatie, malattie nefropatiche e malattie tubulari renali.

Non nota: Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

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 anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

È possibile la comparsa di danno epatico in pazienti adulti che abbiano assunto 10 g o più di paracetamolo. L'ingestione di 5 g o più di paracetamolo da parte di pazienti con fattori di rischio (vedere sotto) può causare danno epatico.

Si ritiene che quantità eccessive di un metabolita tossico (di solito adeguatamente detossificato dal glutatone, quando vengono ingerite normali dosi di paracetamolo) si legano irreversibilmente al tessuto epatico.

Fattori di rischio

Se il paziente

- a. è in trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifampicina, Erba di San Giovanni o altri farmaci che inducono gli enzimi epatici

oppure

- b. consuma regolarmente etanolo in eccesso alle quantità raccomandate

oppure

- c. è probabilmente carente di glutazione, ad esempio in caso di disturbi del comportamento alimentare, fibrosi cistica, infezione da HIV, inedia, cachessia.

Sintomi

I segni clinici di danno epatico dovuto al sovradosaggio compaiono solitamente entro 24-48 ore, raggiungendo il picco dopo 4-6 giorni. Sintomi dovuti ad intossicazione acuta da paracetamolo che generalmente si manifestano entro le prime 24 ore comprendono: pallore, nausea, vomito, anoressia e dolori addominali. In caso di sovradosaggio, è comunque necessario un trattamento medico immediato, anche in assenza di sintomi. Si possono anche verificare alterazioni del metabolismo glucidico e acidosi metabolica. L'insufficienza epatica può progredire in encefalopatia, emorragia, ipoglicemia, edema cerebrale, può richiedere trapianto di fegato o portare a morte. Il sovradosaggio può inoltre causare disturbi renali ed ematici anche gravi, che si verificano da 12 a 48 ore dopo l'assunzione. Anche in assenza di un danno epatico grave, può insorgere una severa insufficienza renale con necrosi tubulare acuta, fortemente suggerita dalla presenza di dolore lombare, ematuria e proteinuria. Sono stati segnalati aritmia cardiaca e casi di pancreatite acuta, solitamente associati a disfunzioni epatiche ed epatotossicità.

Trattamento

In caso di sovradosaggio da paracetamolo, è essenziale il trattamento immediato. Anche in mancanza di significativi sintomi precoci, i pazienti devono essere trasferiti urgentemente in ospedale per cure mediche immediate. Il trattamento deve essere effettuato secondo le vigenti linee guida.

Procedura d'emergenza: rapida eliminazione del prodotto ingerito tramite lavanda gastrica, eventualmente diuresi forzata ed emodialisi.

Antidoto: somministrazione più tempestiva possibile di N-acetilcisteina o di metionina.

Il trattamento con carbone attivo può essere preso in considerazione se non è trascorsa più di un'ora dall'assunzione del sovradosaggio di paracetamolo. Le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo devono essere misurate non prima di 4 ore dalla sua ingestione (concentrazioni plasmatiche misurate in tempi precedenti non sono affidabili). Si può trattare il paziente con N-acetilcisteina entro 24 ore dall'ingestione del paracetamolo; tuttavia il massimo effetto protettivo si ottiene entro le 8 ore dall'ingestione del paracetamolo stesso. Trascorso questo tempo, l'efficacia dell'antidoto diminuisce rapidamente. Se necessario, in linea con lo schema terapeutico stabilito, deve essere somministrata al paziente N-acetilcisteina per via endovenosa. Laddove il vomito non sia un problema, la somministrazione di metionina orale può rappresentare un'adeguata alternativa in una zona lontana dall'ospedale. È opportuno discutere il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica e che hanno assunto il paracetamolo da più di 24 ore con un Centro Antiveneni o con un reparto di epatologia. La dialisi può ridurre le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri analgesici ed antipiretici, Anilidi, Codice ATC: N02BE01.

Meccanismo d'azione

Il paracetamolo è un farmaco ad azione antipiretica e analgesica. Il paracetamolo produce un effetto antipiretico conseguentemente all'azione svolta sul centro ipotalamico regolatore della temperatura corporea e analgesico tramite innalzamento della soglia del dolore. Il paracetamolo ha proprietà analgesiche e antipiretiche simili a quelle dell'aspirina, ma non possiede alcuna proprietà anti-infiammatoria.

L'effetto analgesico del paracetamolo deriva dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Le prostaglandine sembrano sensibilizzare i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o ad altri mediatori chimici. Il paracetamolo abbassa la temperatura corporea nei pazienti in stato febbrile, ma raramente abbassa la normale temperatura corporea. Questo è dovuto all'inibizione della sintesi e del rilascio delle prostaglandine. Il farmaco agisce anche sull'ipotalamo per ottenere l'effetto antipiretico; la dissipazione del calore aumenta tramite vasodilatazione e aumento del flusso del sangue periferico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il paracetamolo viene rapidamente e quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

Distribuzione

Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 30 minuti-2 ore dalla somministrazione orale. Alle concentrazioni terapeutiche, la percentuale di paracetamolo legata alle proteine plasmatiche è minima.

Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine soprattutto come coniugato nella forma di glucuronide e solfato e nella misura di circa 10% come coniugato del glutatone.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione varia da 1 a 4 ore circa. Meno del 5% viene escreto come paracetamolo immodificato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici di sicurezza sul paracetamolo non evidenziano informazioni di rilievo per le indicazioni ed i dosaggi raccomandati.

Nell'ambito di esperimenti sugli animali relativamente a tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo su ratti e topi, sono state osservate lesioni gastro-intestinali, alterazioni dell'emocromo, degenerazione del parenchima epatico e renale e anche necrosi. Le cause di queste alterazioni sono riconducibili da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo. Ricerche approfondite non hanno mostrato alcuna evidenza di rischio genotossico rilevante dopo somministrazione di paracetamolo a dosi terapeutiche, cioè non-tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno evidenziato effetti tumorigenici rilevanti dopo somministrazione di dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo oltrepassa la placenta.

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

Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Povidone (K-30)
Amido di mais pregelatinizzato
Acido stearico

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 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 PVC/alluminio

Confezioni:

10/12/20/24/30/96/100 compresse

Flaconi da 200 ml in HDPE di colore bianco opaco chiusi da tappo a vite da 38 mm in polipropilene bianco completo di chiusura a prova di bambino e ghiera a prova di manomissione.

Confezioni:

100 e 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

041467010 "500 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/AL

041467022 "500 mg compresse" 12 compresse in blister PVC/AL

041467034 "500 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/AL

041467046 "500 mg compresse" 24 compresse in blister PVC/AL

041467059 "500 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/AL

041467061 "500 mg compresse" 96 compresse in blister PVC/AL

041467073 "500 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/AL

041467085 "500 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE con chiusura a prova di bambino

041467097 "500 mg compresse" 250 compresse in flacone HDPE con chiusura a prova di bambino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Aprile 2012

Data del rinnovo più recente: 22 Agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO EG 1000 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1000 mg di paracetamolo.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa ovale di colore variabile da bianco a biancastro con linea di rottura posta tra "10" e "00" su di un lato e con linea di rottura posta tra "PA" e "RA" sul lato opposto.

(21,4 mm di lunghezza x 9,0 mm di ampiezza x 6,9 mm di spessore).

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato (mal di testa, mal di denti, nevralgia, dolori mestruali) e della febbre in adulti e bambini dagli 11 anni di età e/o con peso superiore a 33 kg.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi dipendono dal peso corporeo e dall'età; una dose singola può variare da 10 a 15 mg/kg di peso corporeo fino ad un massimo di 60 mg/kg di dose giornaliera totale.

L'intervallo specifico di dose dipende dai sintomi e dalla dose giornaliera massima. Non deve tuttavia essere inferiore a:

4 ore per adulti e adolescenti dai 12 anni di età,

6 ore per i bambini (≥ 11 e < 12 anni) di peso compreso tra 33 kg e 43 kg.

Peso corporeo (età)	Dose singola	Dose massima giornaliera (24 ore)
33 kg - 43 kg (Bambini di età compresa tra 11 e 12 anni)	500 mg	2000 mg
44 kg – 65 kg (adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età)	500 mg	3000 mg
>65 kg	1000 – 500 mg	3000 mg

(La compressa da 1000 mg può essere divisa in due metà uguali)

La dose giornaliera massima di paracetamolo non deve superare 2000 mg o 3000 mg, in base al peso corporeo e all'età.

Gruppi speciali di pazienti

Anziani

La dose deve essere stabilita attentamente e deve essere valutata un'eventuale riduzione delle dosi sopra indicate.

Per questo gruppo di pazienti sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica o affetti dalla sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta o l'intervallo di somministrazione prolungato.

Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale la dose deve essere ridotta.

Filtrazione glomerulare	Dose
10-50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min	500 mg ogni 8 ore

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con un basso peso corporeo

L'uso di PARACETAMOLO EG 1000 mg compresse non è raccomandato in bambini con meno di 11 anni o che pesano meno di 33 kg: questa concentrazione non è adatta per questa fascia di età. Sono tuttavia disponibili dosaggi e/o formulazioni appropriati per questa fascia d'età.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ingerire la compressa con un bicchiere d'acqua.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non superare la dose raccomandata.

Se si manifestano febbre alta o segni di un'infezione secondaria o se i sintomi persistono per più di 3 giorni, il quadro clinico deve essere rivalutato.

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

È necessario che i pazienti siano consapevoli della necessità di non prendere contemporaneamente altri prodotti a base di paracetamolo.

L'uso concomitante con altri prodotti contenenti paracetamolo può portare ad un sovradosaggio. Il sovradosaggio di paracetamolo può causare disturbi a reni e sangue, insufficienza epatica che può richiedere trapianto di fegato o portare alla morte (vedere paragrafo 4.9).

Sono stati segnalati casi di disfunzione/insufficienza epatica in pazienti con basse riserve di glutazione, ad esempio in caso di grave malnutrizione, anoressia, bulimia o cachessia, basso indice di massa corporea, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), alcolismo cronico, sepsi.

In pazienti con stati di deplezione del glutazione, come la sepsi, l'uso del paracetamolo può aumentare il rischio di acidosi metabolica.

Usare con cautela in caso di disidratazione o ipovolemia.

Una preesistente malattia epatica aumenta il rischio di danni al fegato correlati al paracetamolo. I pazienti con insufficienza epatica o renale devono essere sottoposti a valutazione clinica prima di assumere questo medicinale ed essere attentamente monitorati.

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 medicinali che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica.

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 conta ematica.

Il rischio di un sovradosaggio è maggiore in pazienti con epatopatia alcolica non cirrotica. È necessaria una riduzione della dose nei pazienti che abusano di alcol. In questi casi la dose giornaliera non deve superare i 2 grammi.

Deve essere usata cautela quando il paracetamolo viene utilizzato in combinazione con induttori del CYP3A4 o sostanze che inducono gli enzimi epatici, come ad esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici come glutetimide, fenobarbital, carbamazepina.

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

In seguito all'uso inappropriato, prolungato di analgesici ad alte dosi può manifestarsi una cefalea non trattabile con alte dosi di questo prodotto.

Di solito, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di una combinazione di più sostanze analgesiche, può portare a danni renali permanenti con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Se ne sconsiglia quindi l'uso frequente e prolungato. L'assunzione di più dosi giornaliere in una unica somministrazione può danneggiare gravemente il fegato, pur non verificandosi in tal caso alcuno stato di incoscienza. È tuttavia necessario rivolgersi immediatamente al medico. L'uso prolungato senza la supervisione medica può risultare dannoso. La brusca interruzione di analgesici assunti in modo inappropriato, per periodi prolungati e ad alte dosi può causare cefalea, stanchezza, dolori muscolari, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da sospensione si risolvono entro pochi giorni. Nel frattempo, deve essere evitata l'assunzione di altri analgesici, che non dovranno essere ripresi senza controllo medico.

Popolazione pediatrica

In bambini trattati con 60 mg/kg/die di paracetamolo, la combinazione con un altro antipiretico non è giustificata se non in caso di inefficacia del trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

Se il paziente è in trattamento con antiinfiammatori, l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

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

L'effetto anticoagulante di warfarin e di altri derivati cumarinici può essere potenziato dall'uso giornaliero prolungato e regolare di paracetamolo con aumento del rischio di sanguinamento. L'interazione è dose-dipendente ma può manifestarsi già a dosi giornaliere di 1,5-2 g. Somministrazioni occasionali non danno luogo ad alcun effetto significativo.

Il paracetamolo deve essere usato 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).

L'uso concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) aumenta la tendenza ad una riduzione nella conta dei leucociti (neutropenia). Questo medicinale, quindi, deve essere co-somministrato con AZT (zidovudina) solo su raccomandazione medica.

L'assunzione concomitante di medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico (es. propantelina) può ritardare l'assorbimento e, di conseguenza, la comparsa dell'effetto del paracetamolo; al contrario, i medicinali che aumentano la velocità di svuotamento gastrico (es. metoclopramide, domperidone) comportano un aumento nella velocità di assorbimento. La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere ridotta dalla colestiramina. L'assunzione di colestiramina e paracetamolo deve essere distanziata di almeno un'ora.

Il probenecid riduce la clearance del paracetamolo di circa 50%. È quindi necessario dimezzare la dose di paracetamolo durante il trattamento concomitante.

Il rischio di tossicità da paracetamolo è aumentato in caso di alcolismo.

Gli induttori enzimatici come rifampicina, alcuni farmaci antiepilettici, Erba di San Giovanni possono determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di paracetamolo, la cui efficacia risulta di conseguenza diminuita. Inoltre il rischio di danno epatico è atteso essere maggiore in pazienti trattati contemporaneamente con induttori enzimatici e paracetamolo alla massima dose terapeutica.

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo e paracetamolo può indurre un prolungamento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di aumentarne la tossicità. In corso di trattamento con cloramfenicolo per via iniettiva si consiglia il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.

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

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

Il paracetamolo aumenta l'AUC dell'etinilestradiolo del 22%.

Il paracetamolo può ridurre la concentrazione plasmatica della lamotrigina.

Effetti sui test di laboratorio

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza non indica né tossicità malformativa né tossicità feto/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere utilizzato durante la gravidanza, tuttavia deve essere utilizzato alla dose efficace più bassa possibile per il più breve tempo possibile e con la frequenza più bassa possibile.

Allattamento

Il paracetamolo, alle dosi raccomandate, è escreto nel latte materno in piccole quantità.

Sulla base dei dati disponibili, la somministrazione di paracetamolo è considerata compatibile con l'allattamento con latte materno. Comunque, deve essere usata cautela nel somministrare il paracetamolo alle donne che allattano al seno.

È stata riportata in letteratura la possibilità di insorgenza di rash cutaneo nel bambino allattato con latte materno.

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

Il paracetamolo a causa della possibile insorgenza di vertigini, può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del paracetamolo organizzati secondo la classificazione per organi e sistemi MedDRA.

Molto comune ($\geq 1/10$)
Comune ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)
Non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)
Molto raro ($< 1/10.000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Anemia, depressione midollare non emolitica, depressione midollare, trombocitopenia.

Non nota: leucopenia, agranulocitosi.

Patologie cardiache:

Raro: Edema

Patologie vascolari:

Raro: Edema

Patologie gastrointestinali

Raro: Condizioni del pancreas esocrino, pancreatite acuta e cronica.

Non nota: Emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, reazioni gastrointestinali.

Patologie epatobiliari

Non nota: alterazioni della funzionalità epatica, epatiti, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Prurito, eruzione cutanea, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.

Sono stati segnalati casi molto rari di gravi reazioni cutanee, fra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Angioedema, edema della laringe, shock anafilattico, asma.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: Capogiro.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: Broncospasmo in soggetti sensibili all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS.

Patologie renali e urinarie

Raro: Nefropatie, malattie nefropatiche e malattie tubulari renali.

Non nota: Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

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 anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.

È possibile la comparsa di danno epatico in pazienti adulti che abbiano assunto 10 g o più di paracetamolo. L'ingestione di 5 g o più di paracetamolo da parte di pazienti con fattori di rischio (vedere sotto) può causare danno epatico.

Si ritiene che quantità eccessive di un metabolita tossico (di solito adeguatamente detossificato dal glutathione, quando vengono ingerite normali dosi di paracetamolo) si legano irreversibilmente al tessuto epatico.

Fattori di rischio

Se il paziente

- d. è in trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifampicina, Erba di San Giovanni o altri farmaci che inducono gli enzimi epatici

oppure

- e. consuma regolarmente etanolo in eccesso alle quantità raccomandate

oppure

- f. è probabilmente carente di glutazione, ad esempio in caso di disturbi del comportamento alimentare, fibrosi cistica, infezione da HIV, inedia, cachessia.

Sintomi

I segni clinici di danno epatico dovuto al sovradosaggio compaiono solitamente entro 24-48 ore, raggiungendo il picco dopo 4-6 giorni. Sintomi dovuti ad intossicazione acuta da paracetamolo che generalmente si manifestano entro le prime 24 ore comprendono: pallore, nausea, vomito, anoressia e dolori addominali. In caso di sovradosaggio, è comunque necessario un trattamento medico immediato, anche in assenza di sintomi. Si possono anche verificare alterazioni del metabolismo glucidico e acidosi metabolica. L'insufficienza epatica può progredire in encefalopatia, emorragia, ipoglicemia, edema cerebrale, può richiedere trapianto di fegato o portare a morte. Il sovradosaggio può inoltre causare disturbi renali ed ematici anche gravi, che si verificano da 12 a 48 ore dopo l'assunzione.

Anche in assenza di un danno epatico grave, può insorgere una severa insufficienza renale con necrosi tubulare acuta, fortemente suggerita dalla presenza di dolore lombare, ematuria e proteinuria.

Sono stati segnalati aritmia cardiaca e casi di pancreatite acuta, solitamente associati a disfunzioni epatiche ed epatotossicità.

Trattamento

In caso di sovradosaggio da paracetamolo, è essenziale il trattamento immediato. Anche in mancanza di significativi sintomi precoci, i pazienti devono essere trasferiti urgentemente in ospedale per cure mediche immediate. Il trattamento deve essere effettuato secondo le vigenti linee guida.

Procedura d'emergenza: rapida eliminazione del prodotto ingerito tramite lavanda gastrica, eventualmente diuresi forzata ed emodialisi.

Antidoto: somministrazione più tempestiva possibile di N-acetilcisteina o di metionina.

Il trattamento con carbone attivo può essere preso in considerazione se non è trascorsa più di un'ora dall'assunzione del sovradosaggio di paracetamolo. Le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo devono essere misurate non prima di 4 ore dalla sua ingestione (concentrazioni plasmatiche misurate in tempi precedenti non sono affidabili). Si può trattare il paziente con N-acetilcisteina entro 24 ore dall'ingestione del paracetamolo; tuttavia il massimo effetto protettivo si ottiene entro le 8 ore dall'ingestione del paracetamolo stesso. Trascorso questo tempo, l'efficacia dell'antidoto diminuisce rapidamente. Se necessario, in linea con lo schema terapeutico stabilito, deve essere somministrata al paziente N-acetilcisteina per via endovenosa. Laddove il vomito non sia un problema, la somministrazione di metionina orale può rappresentare un'adeguata alternativa in una zona lontana dall'ospedale. È opportuno discutere il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica e che hanno assunto il paracetamolo da più di 24 ore con un Centro Antiveneni o con un reparto di epatologia. La dialisi può ridurre le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri analgesici ed antipiretici, Anilidi, Codice ATC: N02BE01.

Meccanismo d'azione

Il paracetamolo è un farmaco ad azione antipiretica e analgesica. Il paracetamolo produce un effetto antipiretico conseguentemente all'azione svolta sul centro ipotalamico regolatore della temperatura corporea e analgesico tramite innalzamento della soglia del dolore. Il paracetamolo ha proprietà analgesiche e antipiretiche simili a quelle dell'aspirina, ma non possiede alcuna proprietà anti-infiammatoria.

L'effetto analgesico del paracetamolo deriva dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Le prostaglandine sembrano sensibilizzare i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o ad altri mediatori chimici. Il paracetamolo abbassa la temperatura corporea nei pazienti in stato febbrile, ma raramente abbassa la normale temperatura corporea. Questo è dovuto all'inibizione della sintesi e del rilascio delle prostaglandine. Il farmaco agisce anche sull'ipotalamo per ottenere l'effetto antipiretico; la dissipazione del calore aumenta tramite vasodilatazione e aumento del flusso del sangue periferico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il paracetamolo viene rapidamente e quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

Distribuzione

Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 30 minuti-2 ore dalla somministrazione orale. Alle concentrazioni terapeutiche, la percentuale di paracetamolo legata alle proteine plasmatiche è minima.

Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine soprattutto come coniugato nella forma di glucuronide e solfato e nella misura di circa 10% come coniugato del glutatone.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione varia da 1 a 4 ore circa. Meno del 5% viene escreto come paracetamolo immodificato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici di sicurezza sul paracetamolo non evidenziano informazioni di rilievo per le indicazioni ed i dosaggi raccomandati.

Nell'ambito di esperimenti sugli animali relativamente a tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo su ratti e topi, sono state osservate lesioni gastro-intestinali, alterazioni dell'emocromo, degenerazione del parenchima epatico e renale e anche necrosi. Le cause di queste alterazioni sono riconducibili da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo. Ricerche approfondite non hanno mostrato alcuna evidenza di rischio genotossico rilevante dopo somministrazione di paracetamolo a dosi terapeutiche, cioè non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno evidenziato effetti tumorigenici rilevanti dopo somministrazione di dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo oltrepassa la placenta.

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

Carbossimetilamido sodico (tipo A)

Povidone (K-30)

Amido di mais pregelatinizzato

Acido stearico

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 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 PVC/alluminio

Confezioni:

8, 16 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

041467109 "1000 mg compresse" 8 compresse in blister PVC/AL

041467111 "1000 mg compresse" 16 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Aprile 2012

Data del rinnovo più recente: 22 Agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO