

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO DOC Generici 500 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: paracetamolo 500 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa bianca, rotonda, biconvessa, con linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PARACETAMOLO DOC Generici 500 mg compresse è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 d'informazione.

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

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 DOC Generici 500 mg compresse in rapporto al peso corporeo:

- Bambini di peso compreso tra 21 e 25 kg (approssimativamente tra i 6 ed i 10 anni): ½ compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno (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 ed i 15 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.
- Ragazzi di peso superiore a 50 kg (approssimativamente sopra i 15 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.
- 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.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale.

L'assunzione di cibi e bevande col paracetamolo non influenza l'efficacia del medicinale.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min.), va rispettato un intervallo di tempo tra le somministrazioni di almeno 8 ore.

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può abbassare la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti, l'intervallo di tempo tra due dosi deve essere di almeno 8 ore. Non deve essere superata la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

Insufficienza renale:

In caso di 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

Funzionalità epatica compromessa

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta o deve essere prolungato l'intervallo tra le singole somministrazioni.

La dose giornaliera efficace non deve superare 60 mg/kg/die (fino ad un massimo di 3 g/die) nei seguenti casi:

- adulti di peso inferiore a 50 kg
- insufficienza epatica da lieve a moderata, sindrome di Gilbert (ittero ereditario non emolitico)
- disidratazione
- malnutrizione cronica
- alcolismo cronico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- grave insufficienza renale.
- abuso di alcol.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio, occorre verificare che gli eventuali altri farmaci assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

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, abuso cronico di alcol, grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min. [vedere paragrafo 4.2]).

In presenza di febbre alta o segni di infezione secondaria o se i sintomi persistono per oltre 3 giorni, occorre consultare il medico.

In generale, i medicinali contenenti paracetamolo possono essere assunti solo per pochi giorni e a basse dosi senza aver consultato il medico o il dentista.

In caso di uso scorretto prolungato di analgesici a dosi elevate, possono verificarsi episodi di cefalea che non dovrebbero essere trattati con dosi più elevate di farmaco.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, specialmente di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare una lesione renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'uso prolungato o frequente è sconsigliato. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In tal caso, il paziente non perde conoscenza, tuttavia occorre consultare immediatamente un medico. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione a un altro antipiretico non è giustificata tranne che in caso di inefficacia.

L'interruzione improvvisa dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto, a dosi elevate, può provocare cefalea, spossatezza, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi

sintomi da astinenza si risolvono entro qualche giorno. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Occorre prestare attenzione in caso di assunzione di paracetamolo in associazione agli induttori del citocromo CYP3A4 o all'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali la rifampicina, la cimetidina e gli antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital e la carbamazepina.

Occorre prestare attenzione quando si somministra il paracetamolo a pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min., vedere paragrafo 4.2).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con il paracetamolo.

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei pazienti affetti da epatopatia alcolica non cirrotica. Occorre prestare attenzione in caso di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso, la dose giornaliera non deve eccedere i 2 grammi.

Questo medicinale contiene sorbitolo e saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari quali intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi devono evitare di assumere questo medicinale.

In presenza di febbre alta o di segni di infezione secondaria o di persistenza dei sintomi oltre i 3 giorni, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Le dosi superiori a quanto raccomandato implicano il rischio di gravissima lesione epatica. Deve essere somministrato appena possibile il trattamento con l'antidoto (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di disidratazione e malnutrizione cronica.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, determinando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti che assumono in concomitanza il probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il metabolismo del paracetamolo è aumentato nei pazienti che assumono medicinali che inducono gli enzimi, quali la rifampicina e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone). Alcune segnalazioni isolate descrivono epatotossicità imprevista nei pazienti che assumevano medicinali induttori enzimatici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) accresce la tendenza alla neutropenia. Pertanto, la co-somministrazione di questo farmaco insieme all'AZT deve avvenire esclusivamente su consiglio del medico.

L'assunzione concomitante di farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, accelera l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

L'assunzione concomitante di farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo e, pertanto, non può essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per periodi superiori a una settimana aumenta l'effetto degli anticoagulanti, in particolare la warfarina. Pertanto, la somministrazione di paracetamolo a lungo termine nei pazienti trattati con anticoagulanti deve avvenire soltanto sotto la supervisione del medico. L'assunzione occasionale del paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

Effetti sui test di laboratorio

Il paracetamolo può interferire con le determinazioni dell'uricemia che utilizzano l'acido fosfotungstico e con quelle della glicemia che utilizzano la reazione glucosio-ossidasi-perossidasi. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione del paracetamolo in caso di trattamento concomitante con il probenecid.

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici dell'acido acetilsalicilico e del cloramfenicolo.

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici ricavati sull'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non indicano alcun effetto indesiderato sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sulle gravidanze esposte a sovradosaggi non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazione. Gli studi riproduttivi con somministrazione orale non hanno mostrato alcuna malformazione o effetto fetotossico.

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.

Di conseguenza, 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 e dopo aver eseguito una valutazione dei rischi e benefici.

Durante la gravidanza, il paracetamolo non deve essere assunto per lunghi periodi, a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci poiché la sicurezza d'impiego in questi casi non è stabilita.

Allattamento

Dopo assunzione orale, il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei neonati allattati al seno. Durante l'allattamento possono essere utilizzate dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

PARACETAMOLO DOC Generici non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza viene stabilita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), inclusi casi isolati; Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Frequenza	Sistema	Sintomi
Raro >1/10.000 - <1/1.000	Patologie del sistema emolinfopoietico	Alterazioni piastriniche, patologie delle cellule staminali, anemia non emolitica, depressione midollare
	Disturbi del sistema immunitario	Allergie (escluso angioedema)
	Disturbi psichiatrici	Depressione non altrimenti specificata, confusione, allucinazioni
	Patologie del sistema nervoso	Tremore non altrimenti specificato, cefalea non altrimenti specificata
	Patologie dell'occhio	Visione alterata
	Patologie cardiache	Edema
	Patologie gastrointestinali	Emorragia non altrimenti specificata, dolore addominale non altrimenti specificato, diarrea non altrimenti specificata, nausea, vomito, pancreatite acuta e cronica, malattie del pancreas esocrino
	Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, rash cutaneo, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.

	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Capogiro (esclusa vertigine), malessere, piressia, sedazione, interazione farmacologica non altrimenti specificata.
	Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Sovradosaggio e avvelenamento
Molto raro (<10.000)	Patologie epatobiliari	Epatotossicità
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione di ipersensibilità (che richiede l'interruzione del trattamento).
	Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia Anemia emolitica
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
	Patologie renali e urinarie	Piuria sterile (urina torbida) ed effetti collaterali renali
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Non nota: sono stati riferiti alcuni casi di necrosi epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, edema della laringe, shock anafilattico, broncospasmo*, anemia, alterazione della funzionalità epatica ed epatite, alterazione a carico dei reni (insufficienza renale grave, nefrite interstiziale, ematuria, anuresi), effetti gastrointestinali e vertigini.

* Con paracetamolo sono stati riportati casi di broncospasmo, ma questi sono più probabili in soggetti asmatici sensibili all'aspirina o ad altri FANS.

Sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni cutanee.

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

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Esiste un rischio di avvelenamento, specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, in caso di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 10 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 150 mg/kg di peso corporeo in una singola dose nei bambini, causa la necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può condurre al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osserva l'aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, unitamente all'aumento dei livelli di protrombina che può apparire 12 – 48 ore dopo la somministrazione.

Procedura di emergenza:

Ricovero immediato in ospedale

Prelievo di campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo

Lavanda gastrica

Somministrazione EV (o orale se possibile) dell'antidoto N-acetilcisteina appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio

Implementare il trattamento sintomatico.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01.

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo potrebbe agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e, in misura minore, mediante un'azione periferica bloccando la generazione degli impulsi dolorosi. Anche l'azione periferica potrebbe essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi e delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente, il paracetamolo produce l'azione antipiretica agendo a livello centrale sul centro di termoregolazione ipotalamico per produrre una vasodilatazione periferica, che determina un aumento del flusso ematico attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è rapido e completo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono 30 – 60 minuti dopo l'ingestione.

Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo per la concentrazione massima, 0,5 – 2 ore; concentrazioni plasmatiche massime, 5 – 20 microgrammi (μg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo per l'effetto massimo, 1 – 3 ore; durata d'azione, 3 – 4 ore.

Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due importanti vie metaboliche: la coniugazione con l'acido glucuronico e la coniugazione con l'acido solforico. La seconda via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, conduce alla formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutathione ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, in caso di grave intossicazione, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

Eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, principalmente in forma glucuroconiugata (dal 60 all'80%) e solfoconiugata (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei relativi metaboliti viene ritardata.

Soggetti anziani: la capacità di coniugazione rimane invariata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli esperimenti sugli animali relativi alla tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo in ratti e topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni delle conte ematiche, degenerazione del fegato e del parenchima renale e necrosi. Le cause di tali alterazioni sono state attribuite da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo.

Studi approfonditi non hanno evidenziato un rischio genotossico significativo del paracetamolo alle dosi terapeutiche, ossia non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti oncogeni significativi a dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo. Studi sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais pregelatinizzato,
acido stearico,
povidone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC) trasparente contenente 10 compresse da 500 mg.

Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC) trasparente contenente 20 compresse da 500 mg.

Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC) trasparente contenente 30 compresse da 500 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

DOC Generici Srl, Via Turati 40 – 20121 Milano.

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 042461018 - 500 mg compresse - 10 compresse in Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC).

AIC 042461020 - 500 mg compresse - 20 compresse in Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC).

AIC 042461032 - 500 mg compresse - 30 compresse in Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: luglio 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARACETAMOLO DOC Generici 1000 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: paracetamolo 1000 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa bianca, di forma allungata, con linea di frattura.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PARACETAMOLO DOC Generici 1000 mg compresse è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso di PARACETAMOLO DOC Generici 1000 mg è riservato agli adulti e ai ragazzi oltre i 15 anni di età.

Adulti e ragazzi oltre i 15 anni:

1 compressa fino a 3 volte al giorno con un intervallo tra le diverse somministrazioni non inferiore alle 4 ore, per un dosaggio massimo di 3 compresse al giorno.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale.

L'assunzione di cibi e bevande col paracetamolo non influenza l'efficacia del medicinale

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min.), va rispettato un intervallo di tempo tra le somministrazioni di almeno 8 ore.

Alcolismo cronico

Il consumo cronico di alcol può abbassare la soglia di tossicità del paracetamolo. In questi pazienti, l'intervallo di tempo tra due dosi deve essere di almeno 8 ore. Non deve essere superata la dose di 2 g di paracetamolo al giorno.

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

Bambini e adolescenti di peso ridotto

Paracetamolo 1000 mg compresse

Paracetamolo 1000 mg compresse non è adatto ai bambini di età inferiore ai 15 anni e di peso corporeo inferiore a 50 kg. Per questo gruppo di pazienti, sono disponibili altre formulazioni e dosaggi.

Insufficienza renale

La dose deve essere ridotta in caso di insufficienza renale.

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

La dose efficace giornaliera deve essere considerata, senza eccedere 60 mg/kg/giorno (senza eccedere i 3 g/giorno), nelle situazioni seguenti:

- Adulti di peso inferiore a 50 kg
- Insufficienza epatocellulare (da lieve a moderata)
- Alcolismo cronico
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica
- Insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale o sindrome di Gilbert, la dose deve essere ridotta oppure deve essere prolungato l'intervallo di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- ✓ Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ✓ Soggetti di età inferiore ai 15 anni
- ✓ grave insufficienza renale
- ✓ abuso di alcol

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per evitare il rischio di sovradosaggio, occorre verificare che gli eventuali altri farmaci assunti in concomitanza non contengano paracetamolo.

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, abuso cronico di alcol, grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min. [vedere paragrafo 4.2]).

In presenza di febbre alta o segni di infezione secondaria o se i sintomi persistono per oltre 3 giorni, occorre consultare il medico.

In generale, i medicinali contenenti paracetamolo possono essere assunti solo per pochi giorni e a basse dosi senza aver consultato il medico o il dentista.

In caso di uso scorretto prolungato di analgesici a dosi elevate, possono verificarsi episodi di cefalea che non dovrebbero essere trattati con dosi più elevate di farmaco.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, specialmente di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può determinare una lesione renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'uso prolungato o frequente è sconsigliato. I pazienti devono essere avvertiti di non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo. L'assunzione di più dosi giornaliere in una singola somministrazione può danneggiare gravemente il fegato. In tal caso, il paziente non perde conoscenza, tuttavia occorre consultare immediatamente un medico. L'uso prolungato in assenza di supervisione medica può essere dannoso. Nei bambini trattati con 60 mg/kg al giorno di paracetamolo, l'associazione a un altro antipiretico non è giustificata tranne che in caso di inefficacia.

L'interruzione improvvisa dell'assunzione di analgesici dopo un periodo prolungato di uso scorretto a dosi elevate può provocare cefalea, spossatezza, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da astinenza si risolvono entro qualche giorno. Fino a quel momento, l'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e non deve essere ripresa senza aver consultato il medico.

Occorre prestare attenzione in caso di assunzione di paracetamolo in associazione agli induttori del citocromo CYP3A4 o all'uso di sostanze che inducono gli enzimi epatici quali la rifampicina, la cimetidina e gli antiepilettici quali la glutetimide, il fenobarbital e la carbamazepina.

Occorre prestare attenzione quando si somministra il paracetamolo a pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min., vedere paragrafo 4.2).

Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con il paracetamolo.

I rischi di sovradosaggio sono maggiori nei pazienti affetti da epatopatia alcolica non cirrotica. Occorre prestare attenzione in caso di alcolismo cronico. Nei pazienti con abuso di alcol la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). In questo caso, la dose giornaliera non deve eccedere i 2 grammi.

In presenza di febbre alta o di segni di infezione secondaria o di persistenza dei sintomi oltre i 3 giorni, deve essere effettuata una rivalutazione del trattamento.

Le dosi superiori a quanto raccomandato implicano il rischio di gravissima lesione epatica. Deve essere somministrato appena possibile il trattamento con l'antidoto (vedere paragrafo 4.9).

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in caso di disidratazione e malnutrizione cronica.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, determinando una riduzione della clearance del paracetamolo all'incirca di due volte. Nei pazienti che assumono in concomitanza il probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.

Il metabolismo del paracetamolo è aumentato nei pazienti che assumono medicinali che inducono gli enzimi, quali la rifampicina e alcuni antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone). Alcune segnalazioni isolate descrivono epatotossicità imprevista nei pazienti che assumevano medicinali induttori enzimatici.

La somministrazione concomitante di paracetamolo e AZT (zidovudina) accresce la tendenza alla neutropenia. Pertanto, la co-somministrazione di questo farmaco insieme all'AZT deve avvenire esclusivamente su consiglio del medico.

L'assunzione concomitante di farmaci che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, accelera l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

L'assunzione concomitante di farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico può ritardare l'assorbimento e l'insorgenza dell'azione del paracetamolo.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo e, pertanto, non può essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'assunzione ripetuta di paracetamolo per periodi superiori a una settimana aumenta l'effetto degli anticoagulanti, in particolare la warfarina. Pertanto, la somministrazione di paracetamolo a lungo termine nei pazienti trattati con anticoagulanti deve avvenire soltanto sotto la supervisione del medico. L'assunzione occasionale del paracetamolo non ha effetti significativi sulla tendenza al sanguinamento.

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).

Effetti sui test di laboratorio

Il paracetamolo può interferire con le determinazioni dell'uricemia che utilizzano l'acido fosfotungstico e con quelle della glicemia che utilizzano la reazione glucosio-ossidasi-perossidasi. Il probenecid causa una riduzione di quasi due volte della clearance del paracetamolo inibendone la coniugazione con l'acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione del paracetamolo in caso di trattamento concomitante con il probenecid.

Il paracetamolo aumenta i livelli plasmatici dell'acido acetilsalicilico e del cloramfenicolo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati epidemiologici ricavati sull'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non indicano alcun effetto indesiderato sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. I dati prospettici sulle gravidanze esposte a sovradosaggi non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazione. Gli studi riproduttivi con somministrazione orale non hanno mostrato alcuna malformazione o effetto fetotossico.

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. Di conseguenza, 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 e dopo aver eseguito una valutazione dei rischi e benefici.

Durante la gravidanza, il paracetamolo non deve essere assunto per lunghi periodi, a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci poiché la sicurezza d'impiego in questi casi non è stabilita.

Allattamento

Dopo assunzione orale, il paracetamolo viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nei neonati allattati al seno. Durante l'allattamento possono essere utilizzate dosi terapeutiche di questo medicinale.

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

PARACETAMOLO DOC Generici non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza viene stabilita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), inclusi casi isolati; Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Frequenza	Sistema	Sintomi
Raro >1/10.000 - <1/1.000	Patologie del sistema emolinfopoietico	Alterazioni piastriniche, patologie delle cellule staminali, anemia non emolitica, depressione midollare
	Disturbi del sistema immunitario	Allergie (escluso angioedema).
	Disturbi psichiatrici	Depressione non altrimenti specificata, confusione, allucinazioni.
	Patologie del sistema nervoso	Tremore non altrimenti specificato, cefalea non altrimenti specificata.
	Patologie dell'occhio	Visione alterata.
	Patologie cardiache	Edema.
	Patologie gastrointestinali	Emorragia non altrimenti specificata, dolore addominale non altrimenti specificato, diarrea non altrimenti specificata, nausea, vomito, pancreatite acuta e cronica, malattie del pancreas esocrino
	Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, ittero.
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, rash cutaneo, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria.
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Capogiro (esclusa vertigine), malessere, piressia, sedazione, interazione farmacologica non altrimenti specificata.
	Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Sovradosaggio e avvelenamento
Molto raro (<10.000)	Patologie epatobiliari	Epatotossicità
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione di ipersensibilità (che richiede l'interruzione del trattamento).
	Patologie del sistema	Trombocitopenia

	emolinfopoietico	Leucopenia Neutropenia Anemia emolitica
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
	Patologie renali e urinarie	Piuria sterile (urina torbida) ed effetti collaterali renali
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Non nota: sono stati riferiti alcuni casi di necrolisi epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, edema della laringe, shock anafilattico, broncospasmo* anemia, alterazione della funzionalità epatica ed epatite, alterazione a carico dei reni (insufficienza renale grave, nefrite interstiziale, ematuria, anuresi), effetti gastrointestinali e vertigini.

* Con paracetamolo sono stati riportati casi di broncospasmo, ma questi sono più probabili in soggetti asmatici sensibili all'aspirina o ad altri FANS.

Sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni cutanee.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Acidosi metabolica con gap anionico elevato

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Esiste un rischio di avvelenamento, specialmente nei soggetti anziani, nei bambini piccoli, nei pazienti con epatopatia, in caso di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

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

Il sovradosaggio, ossia la somministrazione di 10 g di paracetamolo o più in una singola dose negli adulti o la somministrazione di 150 mg/kg di peso corporeo in una singola dose nei bambini, causa la necrosi delle cellule epatiche che può indurre una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può condurre al coma e alla morte. Contemporaneamente, si osserva l'aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattato deidrogenasi e della bilirubina, unitamente all'aumento dei livelli di protrombina che può apparire 12 – 48 ore dopo la somministrazione.

Procedura di emergenza:

Ricovero immediato in ospedale

Prelievo di campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica iniziale di paracetamolo

Lavanda gastrica

Somministrazione EV (o orale se possibile) dell'antidoto N-acetilcisteina appena possibile e prima che siano trascorse 10 ore dal sovradosaggio

Implementare il trattamento sintomatico

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo potrebbe agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine nel sistema nervoso centrale (SNC) e, in misura minore, mediante un'azione periferica bloccando la generazione degli impulsi dolorosi. Anche l'azione periferica potrebbe essere dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine o all'inibizione della sintesi e delle azioni di altre sostanze che sensibilizzano i recettori del dolore alla stimolazione meccanica o chimica.

Probabilmente, il paracetamolo produce l'azione antipiretica agendo a livello centrale sul centro di termoregolazione ipotalamico per produrre una vasodilatazione periferica, che determina un aumento del flusso ematico attraverso la pelle, la sudorazione e la perdita di calore. L'azione centrale implica probabilmente l'inibizione della sintesi delle prostaglandine nell'ipotalamo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del paracetamolo per via orale è rapido e completo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono 30 – 60 minuti dopo l'ingestione.

Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti. Le concentrazioni nel sangue, nella saliva e nel plasma sono paragonabili. Il legame con le proteine è scarso. Tempo per la concentrazione massima, 0,5 – 2 ore; concentrazioni plasmatiche massime, 5 – 20 microgrammi (µg)/ml (con dosi fino a 50 mg); tempo per l'effetto massimo, 1 – 3 ore; durata d'azione, 3 – 4 ore.

Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato seguendo due importanti vie metaboliche: la coniugazione con l'acido glucuronico e la coniugazione con l'acido solforico. La seconda via è saturabile rapidamente a dosi superiori alle dosi terapeutiche. Una via minore, catalizzata dal citocromo P450, conduce alla formazione di un reagente intermedio (N-acetil-p-benzochinonimina) che, in normali condizioni d'impiego, viene rapidamente detossificato dal glutatone ed eliminato nell'urina, dopo la coniugazione con la cisteina e l'acido mercapturico. Al contrario, in caso di grave intossicazione, la quantità di questo metabolita tossico aumenta.

Eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. Il 90% della dose ingerita viene eliminata dai reni entro 24 ore, principalmente in forma glucuroconiugata (dal 60 all'80%) e solfoconiugata (dal 20 al 30%). Meno del 5% viene eliminato in forma immodificata. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Variazioni fisiopatologiche

Insufficienza renale: in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.), l'eliminazione del paracetamolo e dei relativi metaboliti viene ritardata.

Soggetti anziani: la capacità di coniugazione rimane invariata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli esperimenti sugli animali relativi alla tossicità acuta, subcronica e cronica del paracetamolo in ratti e topi, sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni delle conte ematiche, degenerazione del fegato e del parenchima renale e necrosi. Le cause di tali alterazioni sono state attribuite da un lato al meccanismo d'azione e dall'altro al metabolismo del paracetamolo.

Studi approfonditi non hanno evidenziato un rischio genotossico significativo del paracetamolo alle dosi terapeutiche, ossia non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti oncogeni significativi a dosi non epatotossiche di paracetamolo.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo. Studi sugli animali non hanno prodotto evidenze di tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais pregelatinizzato,
acido stearico,

povidone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC) trasparente contenente 8 compresse da 1000 mg.

Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC) trasparente contenente 16 compresse da 1000 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

DOC Generici Srl, Via Turati 40 – 20121 Milano.

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 042461044 - 1000 mg compresse - 8 compresse in Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC).

AIC 042461057 - 1000 mg compresse – 16 compresse in Blister Alluminio/polivinil cloruro (PVC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: luglio 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO