

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo Pensavital 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di paracetamolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, biconvesse, di forma rotonda con PA impresso su un lato, aventi diametro di $11,0 \pm 0,5$ mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracetamolo Pensavital è raccomandato per il trattamento del dolore da lieve a moderato e della febbre.

Paracetamolo Pensavital è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni (o di peso superiore a 33 kg).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di liquido, preferibilmente acqua.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni: 1 o 2 compresse 3-4 volte al giorno.

La dose deve essere distanziata di almeno 4 ore.

Non assumere più di 6 compresse (3 g) in 24 ore.

Bambini: è necessario **rispettare la posologia definita in termini di peso**. L'età del bambino in base al peso è data a scopo informativo.

La dose giornaliera raccomandata di paracetamolo è di circa 60 mg/kg/die, suddivisa in 4 o 6 dosi giornaliere, ciò significa 15 mg/kg ogni 6 ore o 10 mg/kg ogni 4 ore.

- Bambini tra 33 e 40 kg di peso (da 10 a 12 anni): 1 compressa per dose, ogni 6 ore, **fino ad un massimo di 4 compresse al giorno**.

- Tra 41 e 50 kg di peso (dai 12 ai 15 anni): 1 compressa per dose, ogni 4 ore, **fino ad un massimo di 6 compresse al giorno**.

Pazienti con compromissione renale:

In caso di insufficienza renale ridurre la dose, a seconda del grado di filtrazione glomerulare secondo la tabella seguente:

Velocità di filtrazione glomerulare	Dose
10 – 50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
< 10 ml/min	500 mg ogni 8 ore

Pazienti con compromissione epatica:

In caso di compromissione epatica non devono essere superati i 2 g/24 ore e l'intervallo minimo tra le dosi deve essere di 8 ore (vedere paragrafo 4.4.).

Uso nella popolazione anziana: nei pazienti anziani è stata osservata un'aumentata emivita di eliminazione del paracetamolo e pertanto si raccomanda di ridurre la dose degli adulti del 25%.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela, evitando il trattamento prolungato in pazienti con anemia, malattie cardiache o polmonari o disfunzione renale (in quest'ultimo caso, l'uso occasionale è accettabile, ma la somministrazione prolungata di dosi elevate può aumentare il rischio di effetti renali avversi).

L'uso del paracetamolo in pazienti che consumano regolarmente alcol (tre o più bevande alcoliche al giorno) può causare danni al fegato.

Negli alcolisti cronici non devono essere somministrati più di 2 g/die di paracetamolo.

Si consiglia cautela nei pazienti asmatici sensibili all'acido acetilsalicilico, poiché in questi pazienti sono state descritte lievi reazioni broncospastiche con paracetamolo (reazione crociata), sebbene solo in una minoranza di tali pazienti possa causare reazioni gravi in alcuni casi, specialmente se somministrato a dosi elevate.

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 glutatone (per es. alcolismo cronico), nonché quelli che usano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

L'uso concomitante di più di un medicinale contenente paracetamolo può portare a intossicazione (vedere paragrafo 4.9).

Le tossicità associate al paracetamolo possono verificarsi sia da un singolo sovradosaggio che da ingestione multipla di dosi eccessive di paracetamolo.

È stata segnalata epatotossicità con dosi giornaliere inferiori a 4 g.

Se il dolore persiste per più di 5 giorni o la febbre per più di 3 giorni, o peggiora o compaiono altri sintomi, la situazione clinica deve essere rivalutata.

Quando sono richieste dosi inferiori a 500 mg di paracetamolo per dose, devono essere utilizzate altre presentazioni di paracetamolo a seconda del dosaggio richiesto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il paracetamolo viene metabolizzato nel fegato, portando a metaboliti epatotossici e può interagire con farmaci che utilizzano le stesse vie metaboliche. Questi farmaci sono:

- Anticoagulanti orali (acenocumarolo, warfarin): la somministrazione cronica di dosi di paracetamolo superiori a 2 g/die con questo tipo di prodotto può portare ad un aumento dell'effetto anticoagulante, probabilmente a causa di una diminuzione della sintesi epatica dei fattori che favoriscono la coagulazione. Data la sua apparente mancanza di rilevanza clinica a dosi inferiori a 2 g/die, dovrebbe essere considerata un'alternativa terapeutica ai salicilati nei pazienti in terapia anticoagulante.

- Alcool etilico: Potenziamiento della tossicità del paracetamolo, per possibile induzione della produzione epatica di prodotti epatotossici derivati dal paracetamolo.
- Anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital, metilfenobarbital, primidone): diminuzione della biodisponibilità del paracetamolo e potenziamento dell'epatotossicità in caso di sovradosaggio, a causa dell'induzione del metabolismo epatico.
- Diuretici dell'ansa: gli effetti dei diuretici possono essere ridotti, poiché il paracetamolo può ridurre l'escrezione renale di prostaglandine e l'attività della renina plasmatica.
- Isoniazide: riduzione della clearance del paracetamolo, con possibile potenziamento della sua azione e/o tossicità, a causa dell'inibizione della sua tossicità, dovuta all'inibizione del suo metabolismo epatico.
- Lamotrigina: Diminuzione dell'area sotto la curva (20%) e dell'emivita (15%) della lamotrigina, con possibile inibizione del suo effetto, per possibile induzione del suo metabolismo epatico.
- Metoclopramide e domperidone: aumentano l'assorbimento del paracetamolo nell'intestino tenue, per l'effetto di questi farmaci sullo svuotamento gastrico.
- Probenecid: può aumentare leggermente l'efficacia terapeutica del paracetamolo.
- Propranololo: il propranololo inibisce il sistema enzimatico responsabile della glucuronidazione e dell'ossidazione del paracetamolo. Pertanto, può potenziare l'azione del paracetamolo.
- Rifampicina: aumento della clearance del paracetamolo a causa della possibile induzione del suo metabolismo epatico.
- Resine a scambio ionico (colestiramina): diminuzione dell'assorbimento del paracetamolo, con possibile inibizione del suo effetto, dovuto alla fissazione del paracetamolo nell'intestino.

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).

Interferenze con test analitici:

Il paracetamolo può alterare i valori delle determinazioni analitiche di acido urico e glucosio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indica né malformazioni, né tossicità feto/neonatale. Gli studi epidemiologici sul neurosviluppo nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati inconcludenti. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere utilizzato durante la gravidanza, tuttavia deve essere utilizzato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e alla frequenza più bassa possibile.

Allattamento

Sebbene le concentrazioni di picco da 10 a 15 µg/ml (da 66,2 a 99,3 µmol/L) siano state misurate nel latte materno entro 1 o 2 ore dall'ingestione materna di una singola dose di 650 mg, né il paracetamolo né i suoi metaboliti sono stati rilevati nel urina dei neonati. L'emivita nel latte materno è compresa tra 1,35 e 3,5 ore. Non sono stati segnalati effetti avversi nei bambini. Il paracetamolo può essere utilizzato nelle donne che allattano al seno se non viene superata la dose raccomandata. Deve essere prestata attenzione in caso di uso prolungato.

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

Il paracetamolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non è stato riportato alcun effetto del genere.

4.8 Effetti indesiderati

a. Rapporto sul profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il periodo di utilizzo del paracetamolo sono: epatotossicità, tossicità renale, alterazioni della formula del sangue, ipoglicemia e dermatite allergica.

b. Elenco tabulato delle reazioni avverse

Frequenza	Organi/Sistemi	Reazione avversa
Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Patologie vascolari	Ipotensione
	Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli di transaminasi epatiche
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere
Molto raro ($< 1/10\,000$)	Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, agranulocitosi, leucopenia, neutropenia, anemia emolitica.
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
	Patologie epatobiliari	Epatotossicità (ittero)
	Patologie renali e urinarie	Piuria sterile (urina torbida), effetti renali avversi (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni di ipersensibilità che variano da una semplice eruzione cutanea a orticaria e shock anafilattico
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sono state segnalate reazioni cutanee gravi.

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

La sintomatologia del sovradosaggio comprende capogiro, vomito, perdita di appetito, itterizia, dolore addominale e insufficienza renale ed epatica. Se è stata ingerita una dose eccessiva, il paziente deve essere curato tempestivamente in una struttura medica anche se non ci sono sintomi o segni significativi perché, sebbene questi possano causare la morte, spesso non si manifestano immediatamente dopo l'ingestione, ma dopo il terzo giorno.

La morte può derivare da necrosi epatica. Può verificarsi anche insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio di paracetamolo viene valutato in quattro fasi, che iniziano al momento dell'ingestione del sovradosaggio:

- Fase I (12-24 ore): nausea, vomito, diaforesi e anoressia.
- Fase II (24-48 ore): miglioramento clinico; I livelli di AST, ALT, bilirubina e protrombina iniziano a salire.
- Fase III (72-96 ore): picco di epatotossicità; possono apparire valori di AST di 20.000.
- Fase IV (7-8 giorni): recupero.

Può verificarsi epatotossicità. La dose tossica minima in una singola dose è superiore a 6 g negli adulti e superiore a 100 mg/kg di peso corporeo nei bambini. Dosi superiori a 20-25 g sono potenzialmente fatali. I sintomi di epatotossicità comprendono nausea, vomito, anoressia, malessere, diaforesi, dolore addominale e diarrea.

Se la dose ingerita è stata superiore a 150 mg/kg o la quantità ingerita non può essere determinata, è necessario prelevare un campione di paracetamolo sierico 4 ore dopo l'ingestione. Se si verifica epatotossicità, eseguire un test di funzionalità epatica e ripetere il test a intervalli di 24 ore. L'insufficienza epatica può portare a encefalopatia, coma e morte.

Livelli plasmatici di paracetamolo superiori a 300 µg/ml, riscontrati 4 ore dopo l'ingestione, sono stati associati a danni al fegato che si verificano nel 90% dei pazienti. Il danno epatico inizia a verificarsi quando i livelli plasmatici di paracetamolo a 4 ore sono superiori a 120 µg/ml o superiori a 30 µg/ml 12 ore dopo l'ingestione.

L'ingestione cronica di dosi superiori a 4 g/die può causare epatotossicità transitoria. I reni possono soffrire di necrosi tubulare e il miocardio può essere danneggiato.

Trattamento

In tutti i casi, l'aspirazione e la lavanda gastrica devono essere eseguite preferibilmente entro 4 ore dall'ingestione.

Esiste un antidoto specifico per la tossicità del paracetamolo: la N-acetilcisteina, che può essere somministrata per via endovenosa o orale.

Via endovenosa:

Si raccomandano 300 mg/kg di N-acetilcisteina (equivalenti a 1,5 ml/kg di soluzione acquosa al 20%; pH: 6,5), somministrati per via endovenosa in un periodo di 20 ore e 15 minuti, secondo il seguente schema:

I) Adulti

1. Dose iniziale

150 mg/kg (equivalenti a 0,75 ml/kg di soluzione acquosa al 20% di N-acetilcisteina; pH 6,5) lentamente per via endovenosa o diluiti in 200 ml di destrosio al 5% in 15 minuti.

2. Dosi di mantenimento

a) Inizialmente, 50 mg/kg (equivalenti a 0,25 ml/kg di soluzione acquosa al 20 % di N-acetilcisteina, pH 6,5), in 500 ml di destrosio al 5% infusi lentamente nell'arco di 4 ore.

(b) Successivamente, 100 mg/kg (equivalenti a 0,50 ml/kg di soluzione acquosa al 20 % di N-acetilcisteina al 20 %; pH: 6,5) in 1 000 ml di destrosio al 5% come infusione lenta nell'arco di 16 ore.

II) Bambini

Il volume della soluzione per infusione di destrosio al 5% deve essere regolato in base all'età e al peso del bambino per evitare la congestione vascolare polmonare.

L'efficacia dell'antidoto è massima se somministrato entro 4 ore dall'intossicazione. L'efficacia diminuisce progressivamente dall'ottava ora in poi ed è inefficace dalle 15 ore dopo l'avvelenamento.

La somministrazione di una soluzione acquosa di N-acetilcisteina al 20 % può essere interrotta quando i risultati dell'esame del sangue mostrano livelli ematici di paracetamolo inferiori a 200 µg/ml.

Effetti avversi della N-acetilcisteina per via endovenosa: eccezionalmente sono stati osservati eruzione cutanea e anafilassi, di solito tra 15 minuti e 1 ora dall'inizio dell'infusione.

Per via orale: l'antidoto N-acetilcisteina deve essere somministrato entro 10 ore dal sovradosaggio.

ADULTI

La dose raccomandata di antidoto per gli adulti è:

- una dose iniziale di 140 mg/kg di peso corporeo.
- 17 dosi da 70 mg/kg di peso corporeo, una ogni 4 ore.

Ogni dose deve essere diluita al 5% con una bevanda a base di cola, succo d'uva, succo d'arancia o acqua prima della somministrazione a causa del suo odore sgradevole e delle proprietà irritanti o sclerosanti. Se la dose viene vomitata entro un'ora dalla somministrazione, deve essere ripetuta.

Se necessario, l'antidoto (diluito in acqua) può essere somministrato mediante intubazione duodenale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici ed antipiretici, Anilidi: Paracetamolo
codice ATC: N02BE01

Il paracetamolo è un analgesico con proprietà antipiretiche.

Il meccanismo dell'azione analgesica non è stato completamente determinato. Il paracetamolo può agire prevalentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine a livello del sistema nervoso centrale e, in misura minore, bloccando la generazione dell'impulso doloroso a livello periferico.

Si ritiene che il paracetamolo aumenti la soglia del dolore inibendo la sintesi delle prostaglandine, attraverso il blocco delle ciclossigenasi nel sistema nervoso centrale (in particolare COX-3).

Tuttavia, il paracetamolo non inibisce significativamente le ciclossigenasi nei tessuti periferici.

Il paracetamolo stimola l'attività delle vie serotoninergiche discendenti che bloccano la trasmissione dei segnali nocicettivi al midollo spinale dai tessuti periferici. In questo senso, alcuni dati sperimentali indicano che la somministrazione di antagonisti di diversi sottotipi recettoriali di farmaci serotoninergici somministrati per via intraspinale annullano l'effetto antinocicettivo del paracetamolo.

L'azione antipiretica è correlata all'inibizione della sintesi di PGE_1 nell'ipotalamo, organo fisiologico coordinatore del processo di termoregolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per uso orale la biodisponibilità del paracetamolo è del 75-85%.

L'assorbimento del paracetamolo è rapido e completo. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta a seconda della forma di dosaggio entro 0,5-2 ore. Il grado di legame alle proteine plasmatiche è del 10%.

Il tempo di picco dell'effetto è compreso tra 1 e 3 ore e la durata dell'azione è compresa tra 3 e 4 ore.

Il metabolismo del paracetamolo subisce un effetto epatico di primo passaggio, seguendo una cinetica lineare. Tuttavia, questa linearità scompare quando vengono somministrate dosi superiori a 2 g. Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato (90-95%), essendo eliminato principalmente nelle urine come coniugato con acido glucuronico, e in misura minore con acido solforico e cisteina; meno del 5% viene escreto in forma immodificata. La sua emivita di eliminazione è di 1,5-3 ore (aumenta in caso di sovradosaggio e nei pazienti con insufficienza epatica, anziani e bambini). Dosi elevate possono saturare i normali meccanismi del metabolismo epatico, portando all'uso di vie metaboliche alternative risultanti in metaboliti epatotossici e possibilmente nefrotossici a causa della deplezione del glutatone.

Variazioni fisiopatologiche:

Compromissione renale: in caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) l'eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti è ritardata.

Pazienti anziani: la capacità di coniugazione non viene modificata. È stato osservato un aumento

dell'emivita di eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti.

5.3 Dati pre clinici di sicurezza

Il paracetamolo, a dosi terapeutiche, non ha effetti tossici e solo a dosi molto elevate provoca necrosi epatica centrolobulare negli animali e nell'uomo. Sempre a dosi molto elevate, il paracetamolo provoca metaemoglobinemia ed emolisi ossidativa nel cane e nel gatto e molto raramente nell'uomo.

In studi di tossicità cronica, subcronica e acuta su ratti e topi sono state osservate lesioni gastrointestinali, alterazioni dell'emocromo, degenerazione del parenchima epatico e renale, inclusa la necrosi. Da un lato, le cause di questi cambiamenti sono state attribuite al meccanismo d'azione e, dall'altro, al metabolismo del paracetamolo. È stato anche dimostrato nell'uomo che i metaboliti sembrano produrre gli effetti tossici e i corrispondenti cambiamenti d'organo. Inoltre, sono stati descritti casi molto rari di epatite cronica aggressiva reversibile durante l'uso prolungato (ad es. 1 anno) con dosi terapeutiche. In caso di dosi sub-tossiche, i segni di intossicazione possono comparire entro 3 settimane dal trattamento. Pertanto, il paracetamolo non deve essere assunto per lunghi periodi di tempo e nemmeno a dosi elevate.

Ulteriori indagini non hanno mostrato evidenza di un rischio genotossico del paracetamolo rilevante a dosi terapeutiche, cioè a dosi non tossiche.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno prodotto evidenza di tumori a dosi di paracetamolo non epatotossiche.

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

Fertilità: studi di tossicità cronica negli animali dimostrano che dosi elevate di paracetamolo producono atrofia testicolare e inibizione della spermatogenesi; la rilevanza di questo per l'uso umano è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbossimetilamido sodico (Tipo A), acqua depurata, amido pregelatinizzato, povidone K30 (E1201), acido stearico (E570), crospovidone (E1202).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio contenenti 20 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Towa Pharmaceutical S.p.A.
Via Enrico Tazzoli, 6
20154 Milano
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 050106018 "500 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO