

Indice

1	Obiettivi / campo di applicazione	1
2	Descrizione del modello di testo	1
	Designazione del medicamento	2
	Composizione	2
	Forma galenica e quantità di principio attivo per unità.....	2
	Indicazioni / possibilità d'impiego	2
	Posologia / impiego.....	2
	Controindicazioni	3
	Avvertenze e misure precauzionali	3
	Interazioni ⁴	
	Gravidanza e allattamento.	4
	Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine	5
	Effetti indesiderati	5
	Sovradosaggio.....	5
	Proprietà / effetti	6
	Farmacocinetica	6
	Dati preclinici	7
	Altre avvertenze.....	8
	Numero dell'omologazione.....	8
	Confezioni.....	8
	Titolare dell'omologazione	9
	Stato dell'informazione.....	9

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto (sigla) autore/autrice
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	ze

1 Obiettivi / campo di applicazione

La seguente scheda informativa contiene il modello di testo per l'informazione professionale per i monopreparati a base di paracetamolo e si applica ai medicinali per uso umano impiegati come analgesici per automedicazione (categoria di dispensazione D). Tale scheda assicura che l'informazione professionale soddisfi i requisiti di Swissmedic.

2 Descrizione del modello di testo

Modello di testo per i monopreparati del paracetamolo usati come analgesici per automedicazione (categoria di dispensazione D).

Informazione professionale sul medicamento

Stile standard = testi fissi

Azzurro = testi raccomandati

Corsivo = testi flessibili o indicazioni

Designazione del medicamento

Composizione

Invariato

Forma galenica e quantità di principio attivo per unità

Per il paracetamolo nella categoria di dispensazione D rimangono vincolanti, per questa rubrica, le spiegazioni contenute nel Swissmedic Journal 5/2003, p. 407.

Indicazioni / possibilità d'impiego

- Trattamento dei dolori di intensità da lieve a moderata (cefalea, mal di denti, dolori articolari e legamentosi, mal di schiena, dolori mestruali, dolori da trauma, dolori da raffreddamento).
- Trattamento sintomatico della febbre.

Posologia / impiego

Non superare la dose giornaliera massima di 4000 mg di paracetamolo. *(Se pertinente: la dose giornaliera massima per i bambini di età compresa fra 9 e 12 anni è di 2000 mg. Ai bambini di età inferiore a 9 anni vanno somministrati dosaggi inferiori [vedi tabella], ai quali ci si deve attenere rigorosamente).*

Per evitare il rischio di sovradosaggio è necessario assicurare che gli altri medicinali assunti in concomitanza non contengano paracetamolo. Nei bambini fino a 12 anni di età, la durata massima d'uso continuato senza consulto medico è di 3 giorni.

Per il paracetamolo nella categoria di dispensazione D rimangono vincolanti, per questa rubrica, le spiegazioni contenute nel Swissmedic Journal 5/2003, p. 407:

- *Dose singola o dose giornaliera abituale, eventualmente massima, intervallo posologico*

Adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età e peso superiore a 40 kg

Dose singola abituale: 0,5 - 1 g

Intervallo di applicazione abituale: 4 - 8 ore

Dose giornaliera massima: 4 g

Nei pazienti > 12 anni di età si deve considerare il peso corporeo minimo.

- *Posologia specifica*
Deve contenere anche una raccomandazione posologica per i bambini.

Bambini e adolescenti

Nei bambini (< 12 anni di età), la dose deve essere determinata in base al peso corporeo.

<i>Peso corporeo (età)</i>	<i>Dose singola</i>	<i>Dose giornaliera massima</i>
Fino a 7 kg (fino a 6 mesi)	70 - 100 mg	350 mg
7 - 10 kg (6 - 12 mesi)	100 - 150 mg	500 mg
10 - 15 kg (1 - 3 anni di età)	150 - 200 mg	750 mg
15 - 22 kg (3 - 6 anni di età)	200 - 300 mg	1000 mg
22 - 30 kg (6 - 9 anni di età)	300 - 500 mg	1'500 mg

30 - 40 kg (9 - 12 anni di età)	400 - 600 mg	2 g
> 40 kg (> 12 anni di età e adulti)	500 - 1000 mg	4 g

L'esperienza insegna che per l'uso rettale la dose è un po' più elevata, perché la biodisponibilità è inferiore del 20 - 30%.

Un sovradosaggio può causare danni epatici molto gravi.

Se non esiste una raccomandazione posologica per i bambini, si deve inserire un testo standard conformemente alla scheda informativa *Spiegazioni sull'informazione professionale*, per es.:
 «La sicurezza e l'efficacia (nei bambini e negli adolescenti) o (nei bambini di età inferiore a xx anni) non sono dimostrate».

Disturbi della funzionalità epatica

Nei pazienti con una malattia epatica cronica o attiva compensata, soprattutto in caso di insufficienza epatocellulare, alcolismo cronico, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico) o disidratazione, la dose giornaliera per gli adulti non deve essere superiore a 3 g (vedi anche «Controindicazioni» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Disturbi della funzionalità renale

Nei pazienti con disturbi gravi della funzionalità renale, l'intervallo di assunzione minimo deve essere adeguato in base alla tabella seguente.

Clearance della creatinina	Intervallo posologico
cl ≥ 50 ml/min	4 ore
cl 10 - 50 ml/min	6 ore
cl <10 ml/min	8 ore

- Corretta modalità di assunzione, eventualmente istruzioni speciali per la modalità di applicazione

Controindicazioni

- Ipersensibilità al paracetamolo e alle sostanze affini (per es. propacetamolo) a uno qualsiasi degli eccipienti indicati nella composizione
- Disturbi gravi della funzionalità epatica (cirrosi epatica e ascite) / epatite acuta o **epatopatia attiva scompensata**
- Iperbilirubinemia costituzionale ereditaria (malattia di Meulengracht)

Avvertenze e misure precauzionali

Nei casi seguenti è necessario un consulto medico prima di iniziare il trattamento:

- insufficienza renale (clearance della creatinina <50 ml/min)
- insufficienza epatica
- carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (può causare anemia emolitica)
- uso contemporaneo di medicinali potenzialmente epatotossici o induttori di enzimi epatici

Dosaggi più elevati di quelli raccomandati comportano il rischio di un danno epatico grave. I sintomi clinici di un danno epatico possono essere rilevati generalmente 1 o 2 giorni dopo il sovradosaggio di paracetamolo. Un danno epatico massimo può essere osservato generalmente dopo 3 o 4 giorni. Il trattamento con un antidoto deve essere iniziato il più presto possibile (vedi «Sovradosaggio»).

Il paracetamolo può scatenare reazioni cutanee gravi quali la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere fatali. I pazienti devono essere informati dei sintomi delle reazioni cutanee gravi

e l'uso del medicamento deve essere interrotto al primo manifestarsi di reazioni cutanee o di altri segni di ipersensibilità.

- Prestare attenzione in caso di consumo di alcol. L'alcol può aumentare l'epatotossicità del paracetamolo, soprattutto in caso di concomitante carenza alimentare. In questi casi, anche una dose terapeutica di paracetamolo può causare un danno epatico.
- È necessario avvertire il paziente che gli analgesici non devono essere assunti costantemente per periodi di tempo prolungati senza prescrizione medica. In presenza di dolori persistenti sono necessari accertamenti medici.
- L'assunzione prolungata di analgesici, specialmente quando si associano diversi principi attivi analgesici, può provocare danni renali permanenti con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).
- Il paziente deve essere informato che in caso di assunzione cronica di analgesici può insorgere cefalea, che può indurre a ripetere l'assunzione di analgesici e, quindi, a far persistere la cefalea (cosiddetto mal di testa da analgesici).
- Nei pazienti con esaurimento delle riserve di glutatione, per es. in corso di setticemia, l'uso di paracetamolo può aumentare il rischio di acidosi metabolica.
- *(Se pertinente: i pazienti o i genitori del bambino devono essere avvertiti che gli analgesici non devono essere assunti costantemente per periodi di tempo prolungati senza prescrizione medica e che nei bambini la presenza di febbre elevata o di un peggioramento delle condizioni di salute rende necessario un tempestivo consulto medico.)*

Interazioni

- Induttori enzimatici quali fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, idrazide dell'acido isonicotinico ([isoniazide](#), INH) e rifampicina aumentano l'epatotossicità del paracetamolo.
- Alcol (vedi la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).
- Le sostanze che rallentano lo svuotamento gastrico (per es. propantelina) abbassano la velocità di assorbimento.
- Le sostanze che accelerano lo svuotamento gastrico (per es. metoclopramide) aumentano la velocità di assorbimento.
- Cloramfenicolo: il paracetamolo prolunga l'emivita del cloramfenicolo di 5 volte.
- Salicilamide: la salicilamide prolunga l'emivita del paracetamolo e aumenta la quantità di metaboliti epatotossici.
- Clorzossazone: in caso di somministrazione concomitante di paracetamolo e clorzossazone aumenta l'epatotossicità di entrambe le sostanze.
- Zidovudina: con la somministrazione contemporanea di zidovudina e paracetamolo aumenta la probabilità di insorgenza di neutropenia.
- Il probenecid inibisce la coniugazione del paracetamolo con l'acido glucuronico, facendo diminuire la clearance del paracetamolo. In caso di assunzione concomitante si deve ridurre la dose di paracetamolo.
- La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.
- L'assunzione giornaliera protratta di paracetamolo può incrementare l'effetto anticoagulante della warfarina e di altri derivati cumarinici, aumentando il rischio di emorragie. Le assunzioni occasionali non hanno un effetto significativo. [Non sono disponibili dati sull'interazione del paracetamolo con i recenti anticoagulanti orali \(dabigatran, rivaroxaban, apixaban\).](#)

Gravidanza e allattamento.

(Se pertinente: questo preparato è destinato ad essere usato esclusivamente nei lattanti o nei bambini. Qualora debba essere usato in adolescenti o donne adulte, vanno osservate le avvertenze seguenti:)
 Si raccomanda cautela nell'uso di ... durante la gravidanza e l'allattamento.

Gravidanza

Sulla base dei dati epidemiologici, l'assunzione di paracetamolo in posologia corretta durante la gravidanza viene attualmente considerata poco pericolosa per quanto riguarda il rischio di danni funzionali e organici, malformazioni e disturbi dell'adattamento.

(Alternativa: gli studi sulla funzione riproduttiva negli animali non hanno evidenziato rischi per il feto, ma non si dispone di studi controllati nelle donne in gravidanza. Il rischio dell'assunzione di paracetamolo in posologia corretta durante la gravidanza per quanto riguarda i danni funzionali e organici, le malformazioni e i disturbi dell'adattamento viene attualmente considerato minimo.

Allattamento

Il paracetamolo passa nel latte materno. La concentrazione nel latte materno è simile alla concentrazione momentanea nel plasma della madre. **Sono stati riferiti casi di eruzione cutanea nei neonati allattati al seno.** Tuttavia, non sono note conseguenze dannose permanenti per il lattante.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Le esperienze pluriennali con il principio attivo alla posologia raccomandata non hanno evidenziato influssi negativi sulla capacità di reazione.

Effetti indesiderati

Molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), occasionali ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10\ 000$).

Patologie del **sistema emolinfopoietico**

- Rari: trombocitopenia allergica (talvolta con formazione di ematomi e sanguinamenti), leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia, anemia emolitica.

Disturbi del **sistema immunitario**

- Rari: anafilassi, reazioni allergiche quali l'edema di Quincke (angioedema), dispnea, broncospasmo, sudorazione improvvisa, nausea, ipotensione arteriosa fino allo shock.
- Rari: una piccola parte (5 - 10%) dei pazienti con asma indotta da acido acetilsalicilico o altre manifestazioni di una cosiddetta intolleranza all'acido acetilsalicilico può reagire in modo analogo anche al paracetamolo (asma da analgesici).

Patologie **epatobiliari**

- Vedi le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Sovradosaggio».
- Raramente: aumento dei valori delle transaminasi epatiche.

Patologie della **cute** e del **tessuto sottocutaneo**

- Occasionali: reazioni cutanee eritematose e orticarioidi, eritemi cutanei.
- Molto rari: pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), necrolisi epidermica tossica (TEN, sindrome di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson (SJS).

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è sono necessarie cure mediche immediate, anche se non sono presenti sintomi.

Dopo assunzione orale di 7,5 - 10 g di paracetamolo nell'adulto e di 140 - 200 mg/kg di peso corporeo nel bambino (già a basse dosi nei pazienti predisposti, per es. in quelli con elevato consumo di alcol o riduzione delle riserve di glutazione in presenza di carenza alimentare) si sviluppano manifestazioni acute di intossicazione a carico di cellule epatiche e cellule tubulari renali sotto forma di necrosi cellulari potenzialmente letali.

Concentrazioni plasmatiche $> 200\ \mu\text{g/ml}$ dopo 4 h, $> 100\ \mu\text{g/ml}$ dopo 8 h, $> 50\ \mu\text{g/ml}$ dopo 12 h e $> 30\ \mu\text{g/ml}$ dopo 15 h portano a danni epatici con decorso letale per coma epatico. L'epatotossicità è direttamente correlata alla concentrazione plasmatica.

Le prime manifestazioni dei sintomi clinici di un danno epatico sono in genere rilevabili dopo 1 o 2 giorni e raggiungono il massimo dopo 3 o 4 giorni.

Sintomi

1° fase (= 1° giorno)

Nausea, vomito, dolori addominali, inappetenza, malessere generalizzato, pallore, sudorazione

2° fase (= 2° giorno)

Miglioramento soggettivo, ingrossamento epatico, aumento dei valori delle transaminasi (AST, ALT), aumento dei valori di bilirubina, aumento del tempo di tromboplastina

3° fase (= 3° giorno)

Valori delle transaminasi (AST, ALT) molto elevati, ittero, ipoglicemia, coma epatico

Terapia

Al solo sospetto di intossicazione deve essere immediatamente istituita una terapia efficace che comprenda le misure seguenti:

- gastrolusi (ha senso solo entro le prime 1 - 2 ore), seguita dalla somministrazione di carbone attivo
- somministrazione orale di N-acetilcisteina o metionina. In situazioni in cui la somministrazione orale di un antidoto non è possibile o lo è solo in maniera limitata (per es. a causa di vomito violento, offuscamento della coscienza) si può ricorrere alla somministrazione per via endovenosa, possibilmente entro 8 h. La N-acetilcisteina può offrire ancora un certo grado di protezione dopo 16 h.
- misurare la concentrazione di paracetamolo nel plasma (non prima di 4 h dopo l'assunzione)

I test epatici devono essere eseguiti all'inizio del trattamento e poi ripetuti ogni 24 h. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche si normalizzano dopo 1 o 2 settimane con ripristino completo della funzione epatica. Nei casi gravi può tuttavia rendersi necessario un trapianto di fegato.

Informazioni dettagliate sulla terapia possono essere richieste a *Tox Info Suisse*.

Proprietà / effetti

Codice ATC: N02BE01

Meccanismo d'azione

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico con effetto centrale e periferico. Il meccanismo d'azione non è stato interamente chiarito.

Il meccanismo d'azione *analgesico* si fonda sull'inibizione della sintesi delle prostaglandine, che avviene prevalentemente a livello centrale e in minima parte anche a livello periferico (*in alternativa: per l'effetto analgesico è dimostrato che l'inibizione centrale della sintesi delle prostaglandine è più potente di quella periferica*). L'effetto *antipiretico* si basa sull'inibizione dell'azione dei pirogeni endogeni sul centro termoregolatore ipotalamico.

Il paracetamolo non mostra alcun effetto *antiflogistico* marcato e non esercita alcun effetto sull'emostasi o sulla mucosa gastrica.

Farmacodinamica

Efficacia clinica

Affermazione sull'insorgenza dell'effetto (solo se dimostrato da studi specifici e di qualità elevata per i dosaggi omologati).

Farmacocinetica

Nell'informazione professionale devono essere integrati i risultati degli studi di biodisponibilità (dati conformi alla documentazione prevista nel modulo 5 [Parte Clinica]).

Assorbimento

Per ... (nome del preparato), dopo una dose singola orale/rettale di ... mg è stata raggiunta una concentrazione plasmatica massima di paracetamolo di ... µg/ml (C_{max}) in ... min/h (t_{max}).

Distribuzione

Metabolismo

Eliminazione

Farmacocinetica in gruppi di pazienti speciali

Insufficienza epatica

- L'emivita plasmatica nei pazienti con insufficienza epatica lieve è praticamente immodificata. Nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta tuttavia notevolmente aumentata. Negli studi clinici con paracetamolo orale, è stata dimostrata una moderata compromissione del metabolismo del paracetamolo sulla base del rilievo di concentrazioni plasmatiche di paracetamolo aumentate e di un prolungamento della sua emivita in pazienti con epatopatia cronica (compresi pazienti con cirrosi epatica alcolica). Tuttavia, non è stato osservato un accumulo significativo di paracetamolo. La prolungata emivita plasmatica del paracetamolo è stata correlata a una riduzione della capacità di sintesi epatica. Per questo motivo, in pazienti con patologie epatiche il paracetamolo va usato con cautela, limitandone la dose giornaliera massima a 3 g. Il paracetamolo è controindicato in presenza di epatopatia attiva scompensata, soprattutto in caso di epatite alcolica (a causa dell'induzione del CYP2E1, che fa aumentare la formazione di metaboliti epatotossici del paracetamolo).

Insufficienza renale

- In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina pari a 10 - 30 ml/min), l'eliminazione del paracetamolo subisce un rallentamento di minore entità, e l'emivita di eliminazione varia da 2 a 5,3 ore. La velocità di eliminazione dei glucuronidi e dei solfoconiugati nei pazienti con insufficienza renale grave è 3 volte più lenta che nei soggetti sani. In questa popolazione non è però necessario alcun aggiustamento della dose, poiché i glucuronidi e i solfoconiugati non sono tossici. Nonostante ciò, nel caso in cui si usi il paracetamolo in pazienti con insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min) si raccomanda di aumentare l'intervallo minimo tra le singole somministrazioni conformemente alle raccomandazioni posologiche (vedi «Posologia / impiego»).
 Nei pazienti sottoposti a emodialisi, dopo somministrazione di dosi terapeutiche di paracetamolo l'emivita può essere ridotta del 40 - 50%.

Pazienti anziani

- Nei pazienti anziani l'emivita può risultare prolungata ed essere associata a una riduzione della clearance del medicamento. **In genere non è necessario alcun aggiustamento della dose.**

Neonati, lattanti e bambini

- I parametri farmacocinetici del paracetamolo osservati nei neonati e nei bambini sono simili a quelli degli adulti, ad eccezione dell'emivita plasmatica, che è di poco più breve (ca. 2 ore) che negli adulti. L'emivita plasmatica nei neonati è più lunga che nei lattanti (ca. 3,5 ore). I neonati, i lattanti e i bambini di età fino a 10 anni eliminano significativamente meno glucuronidi e una maggior quantità di solfoconiugati degli adulti. L'escrezione totale del paracetamolo e dei suoi metaboliti è identica ad ogni età.

Dati preclinici

Dosi acute molto elevate di paracetamolo sono epatotossiche. In diverse sperimentazioni è stato rilevato un potenziale genotossico. Si tratta però di un dato da relativizzare, perché dipendente dalla dose. A causa dei presunti meccanismi che causerebbero questi effetti si può supporre che con dosi inferiori a determinati valori soglia non si manifestino effetti genotossici, sebbene in caso di una riduzione delle riserve di glutatione siano possibili valori soglia

più bassi. Tuttavia, i valori soglia a partire dai quali è stato dimostrato un effetto tossico nelle sperimentazioni sugli animali si situano chiaramente in un intervallo di dosi tossico, capace di causare danni a fegato e midollo osseo. Inoltre, le dosi non epatotossiche (fino a 300 mg/kg nel ratto e 1000 mg/kg nel topo) non sono cancerogene. In pratica si può quindi escludere che dosi terapeutiche abbiano un effetto genotossico o cancerogeno.

Gli studi tossicologici non hanno mostrato effetti sulla funzione riproduttiva e nessun effetto teratogeno in animali trattati con paracetamolo.

La somministrazione ripetuta di dosi elevate (epatotossiche) di paracetamolo ha causato atrofia testicolare nel topo e nel ratto. La somministrazione ripetuta di dosi molto elevate di paracetamolo (≥ 500 mg/kg) a ratti maschi ha provocato una riduzione della fertilità (riduzione della libido, delle prestazioni sessuali e della mobilità degli spermatozoi).

Altre avvertenze

Incompatibilità

Avvertenze

Qualora nell'informazione professionale non venga inserita l'avvertenza generale sull'alcol, nei preparati per i bambini e i lattanti viene per lo meno richiesta l'avvertenza seguente.

Ai bambini che hanno assunto alcol accidentalmente non devono essere somministrati medicinali contenenti paracetamolo.

Influenza sui metodi diagnostici

Il paracetamolo può alterare le misurazioni della glicemia, nel caso venga usato il metodo della glucosio ossidasi. Il paracetamolo può essere responsabile anche dell'apparente aumento dell'uricemia, qualora la si determini con il metodo della riduzione dell'acido fosfotungstico.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

(Se pertinente): conservare a temperatura ambiente (15 - 25 °C). Conservare il medicamento fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Numero dell'omologazione

..... (Swissmedic)

Confezioni

Per il paracetamolo nella categoria di dispensazione D rimangono vincolanti, per questa rubrica, le spiegazioni contenute nel Swissmedic Journal 5/2003, p. 407, vale a dire:

le confezioni piccole con indicazioni omologate per l'uso OTC (cfr. rubrica «Indicazioni / possibilità d'impiego») rimangono nella categoria di dispensazione D alle condizioni seguenti.

- *Forme orali:*
 - *dosaggio massimo:* 500 mg
 - *dose singola massima:* 1000 mg
 - *dose giornaliera massima:* 4 g
 - *confezione massima:* 10 g

- *Supposte:*
 - *dosaggio massimo:* 750 mg

- dose singola massima: 750 mg
- dose giornaliera massima: 6 g
- confezione massima: 12 g

Attenzione

dosaggi più elevati, dosi singole più elevate, dosi giornaliere più elevate, confezioni più grandi e altre indicazioni sono soggette a prescrizione medica (categoria di dispensazione B).

Titolare dell'omologazione

.....

Stato dell'informazione

..... (Mese / anno)