UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Intossicazione da paracetamolo: una casistica del Centro Antiveleni di Pavia

Relatore: *Francesco Saverio Robustelli della Cuna*

Correlatore: *Giulia Scaravaggi*

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Federica Zanello

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Capitolo 1 – Il paracetamolo

1.1 Storia ed epidemiologia

1.2 Farmacologia

1.3 Farmacocinetica

1.4 Tossicocinetica

1.5 Fisiopatologia

1.6 Manifestazioni cliniche

1.7 Valutazione del rischio

1.7.1 Determinazione del rischio dopo sovradosaggio acuto

1.7.2 Interpretazione della [APAP] dopo esposizioni acute

1.7.3 Sensibilità della linea di trattamento

1.7.4 Uso clinico del nomogramma

1.7.5 Timing della misurazione e inizio della terapia

1.7.6 Misurazione precoce della [APAP]

1.7.7 Determinazione del rischio quando il nomogramma dell'acetaminofene non è applicabile

1.7.8 Valutazione del rischio dopo assunzione di acetaminofene a rilascio prolungato

1.7.9 Acetaminofene endovenoso

1.8 Valutazione del rischio cronico

1.8.1 Determinazione del rischio dopo ingestione ripetuta sovraterapeutica (sovradosaggio cronico)

1.8.2 Ruolo dell'anamnesi e dell'esame obiettivo nelle ingestioni sovraterapeutiche ripetute

1.8.3 Ruolo della valutazione di laboratorio nelle ingestioni sovraterapeutiche ripetute

1.9 Determinazione del rischio nei bambini

1.9.1 Determinazione del rischio in gravidanza

1.10 Valutazione del rischio di epatotossicità in presenza di diagnosi incerta

1.11 Valutazione della tossicità: elementi fondamentali dell'approccio diagnostico

1.11.1 Monitoraggio e test nel tempo

1.12 Legislazione

1.13 Formulazioni disponibili e caratteristiche principali

Capitolo 2 – N-acetilcisteina (NAC)

2.1 Storia

2.2 Farmacologia
2.2.1 Chimica
2.2.2 Composti correlati alla NAC
2.2.3 Meccanismo d'azione
2.2.4 Farmacocinetica e farmacodinamica
2.2.5 Farmacocinetica della N-acetilcisteina orale
2.2.6 Farmacocinetica della N-acetilcisteina endovenosa
2.3 Ruolo nella tossicità da acetaminofene
2.4 Somministrazione di NAC a scopo antidotico
2.4.1 Indicazioni specifiche per la N-acetilcisteina endovenosa
2.5 Sicurezza e eventi avversi
2.6 Sicurezza in gravidanza e nei neonati
2.7 Trattamento dell'intossicazione da paracetamolo
2.7.1 Decontaminazione gastrointestinale
2.7.2 Terapia di supporto
2.7.3 Dosaggio e somministrazione
2.7.4 Valutazione del rischio di epatotossicità
2.7.5 Formulazione
2.7.6 Trapianto epatico

Capitolo 3

3.1 Evoluzione della normativa in materia di farmacovigilanza ed errore terapeutico
3.2 Errore terapeutico
3.3 Sicurezza dei farmaci ed errore terapeutico in età pediatrica
3.4 Errore terapeutico nella terapia farmacologica dell'anziano
3.5 Reazioni avverse ai farmaci (ADR)
3.6 Strategie di prevenzione dell'errore terapeutico e ruolo del farmacista

Capitolo 4

4.1 Challenges che coinvolgono l'assunzione intenzionale di medicinali in età adolescenziale
4.2 Il Centro Antiveleni di Pavia: ruolo e attività

Scopo del lavoro

Materiali e metodi

- Sede dello studio
- Disegno dello studio

- Criteri di inclusione ed esclusione
- Dati analizzati
- Analisi statistica

Risultati

- Descrizione della casistica
- Distribuzione temporale dei casi
- Caratteristiche demografiche
- Caratteristiche dell'esposizione
- Esposizioni accidentali: errori terapeutici
- Tipologia di esposizione (pura o mista)
- Trattamento antidotico
- Trattamento antidotico

Discussione

Considerazioni conclusive

Bibliografia

Capitolo 1 – Il paracetamolo

PARACETAMOLO

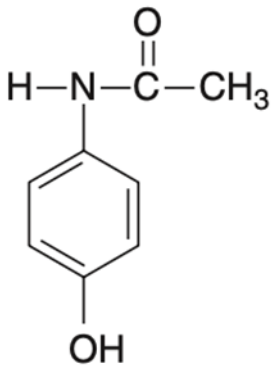


Figura n.1 N-(4-idrossifenil)acetammide

Il paracetamolo (acetaminofene, APAP; Fig. 1) rappresenta uno dei farmaci più utilizzati a livello globale per il trattamento del dolore e della febbre, grazie al favorevole profilo di sicurezza, alle dosi terapeutiche e alla sua ampia disponibilità in numerose formulazioni. Tuttavia, proprio questa diffusione lo rende una delle principali cause di intossicazione farmacologica, sia in contesti di sovradosaggio acuto sia in caso di assunzioni ripetute sovraterapeutiche.

La tossicità da paracetamolo costituisce, infatti, una delle più frequenti cause di insufficienza epatica acuta nei Paesi occidentali e rappresenta un rilevante problema clinico per l'elevata variabilità delle presentazioni, la difficoltà di riconoscimento precoce e le potenziali conseguenze severe.

La comprensione dei meccanismi farmacologici e fisiopatologici alla base della tossicità da acetaminofene è fondamentale per un corretto inquadramento diagnostico e per l'adozione di strategie terapeutiche tempestive ed efficaci. In particolare, il ruolo del metabolita reattivo N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI) e della deplezione delle riserve di glutatione (GSH) rappresenta il fulcro del danno epatocellulare.

1.1 STORIA ED EPIDEMIOLOGIA

Alla fine del XIX secolo, la fenacetina e l'acetanilide venivano impiegate come analgesici e antipiretici; tuttavia, la loro diffusione era limitata dalla presenza di effetti avversi rilevanti, tra cui la metaemoglobinemia.

Il N-acetil-p-aminofenolo (Fig 1) rappresenta un metabolita fondamentale della fenacetina e dell'acetanilide ed è responsabile degli effetti analgesici e antipiretici associati a questi composti.
Questa sostanza fu sintetizzata per la prima volta nel 1878 e presenta un rischio ridotto di indurre metaemoglobinemia.
Il N-acetil-p-aminofenolo viene abbreviato come APAP ed è denominato acetaminofene (N-acetil-para-aminofenolo) negli Stati Uniti, in Canada, in Giappone e in altri paesi, mentre nella maggior parte del resto del mondo è conosciuto come paracetamolo (para-acetilaminofenolo). Tutte queste denominazioni derivano dal nome chimico del composto.
L'acetaminofene fu introdotto per la prima volta nella pratica clinica negli Stati Uniti e nel Regno Unito verso la metà degli anni '50. Tuttavia, la sua ampia diffusione avvenne solo negli anni '70, a causa delle iniziali preoccupazioni relative alla tossicità dei suoi precursori.
Successivamente, l'acetaminofene si è dimostrato un farmaco particolarmente sicuro quando utilizzato ai dosaggi raccomandati, caratteristica che ne ha favorito la grande diffusione.
Attualmente è disponibile in numerose formulazioni monodose e in diversi sistemi di somministrazione, oltre che in molte combinazioni farmacologiche con oppioidi, altri analgesici, sedativi, decongestionanti, espettoranti e antistaminici [1].
La grande varietà e l'ampia disponibilità di prodotti contenenti APAP implicano che il rischio di tossicità debba essere considerato non solo in seguito a un'ingestione chiaramente identificata, ma anche in situazioni di esposizione a xenobiotici sconosciuti o multipli, come nei casi di sovradosaggio intenzionale, abuso o errori terapeutici.
Nonostante la vasta esperienza accumulata sulla tossicità da APAP, permangono numerosi aspetti controversi e problematiche ancora irrisolte [2, 3].
Per comprendere adeguatamente l'evoluzione continua dell'approccio alla tossicità da APAP, è necessario partire da alcuni principi fondamentali e applicarli sia alle presentazioni cliniche tipiche sia a quelle atipiche in cui la tossicità da APAP deve essere presa in considerazione.

1.2 FARMACOLOGIA

L'acetaminofene è un analgesico e antipiretico con deboli proprietà antinfiammatorie periferiche e antiaggreganti piastriniche. L'attività analgesica è riportata a una concentrazione sierica di APAP di 10 mcg/mL e l'attività antipiretica a 4–18 mcg/mL [4]
L'acetaminofene possiede un meccanismo d'azione unico tra gli analgesici antipiretici. La maggior parte dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS/NSAIDs) occupa il sito di legame della cicloossigenasi

(COX) sull'enzima prostaglandina H_2 sintasi (PGH_2) e impedisce all'acido arachidonico di entrare fisicamente nel sito e di essere convertito in prostaglandina H_2.

L'acetaminofene inibisce anch'esso la produzione di prostaglandina H_2, ma lo fa indirettamente riducendo un gruppo eme nella porzione perossidasi (POX) della PGH_2 [5] e inibendo indirettamente l'attivazione della COX. In questo modo, la funzione dell'APAP dipende fortemente dalla localizzazione cellulare e dalle condizioni intracellulari [6]

L'acetaminofene inibisce efficacemente la sintesi delle prostaglandine in condizioni caratterizzate da basse concentrazioni di POX e di acido arachidonico (definite "tono perossidico"), come avviene nel sistema nervoso centrale (7) .

Al contrario, in situazioni di elevato tono perossidico, tipiche delle cellule infiammatorie come i macrofagi e delle piastrine, la sintesi delle prostaglandine risulta meno influenzata dall'APAP [8, 9, 10, 11, 12, 6], sebbene questo fenomeno non sia sempre uniforme.

Questa differenza di attività spiega la marcata efficacia centrale dell'APAP come analgesico e antipiretico, a fronte dei suoi effetti periferici più limitati in termini di attività antinfiammatoria e antiaggregante piastrinica.

Dal punto di vista funzionale, l'APAP agisce principalmente come un inibitore centrale indiretto degli enzimi COX-2 [13, 14], esercitando una lieve inibizione periferica della COX-2 [15] e una minima azione sulla COX-1. [16] Gli effetti antipiretici e analgesici derivano soprattutto da questa inibizione centrale indiretta della COX-2, che comporta una riduzione della sintesi della prostaglandina E_2 (PGE_2). [17, 10, 18, 12]

Ulteriori effetti analgesici sono mediati dai recettori serotoninergici, oppioidi, cannabinoidi e dai recettori del canale cationico vanilloide del potenziale recettoriale transiente, sottotipo V membro 1 (TPRV1). [19]

È stato dimostrato, sia nei ratti [20] sia nell'uomo [10, 21], che l'APAP stimola le vie serotoninergiche discendenti; inoltre, l'effetto analgesico del farmaco può essere ridotto dalla somministrazione di antagonisti della serotonina o dalla deplezione dei livelli di serotonina .[22, 21, 23, 24]

Infine, è stato dimostrato nei modelli murini che un metabolita lipoamminico dell'APAP è in grado di attivare i recettori TPRV1, determinando l'attivazione dei canali del calcio di tipo T; questo meccanismo contribuisce ulteriormente all'effetto analgesico del farmaco. [25]

1.3 FARMACOCINETICA

Dopo l'assunzione di una dose terapeutica, l'APAP a rilascio immediato viene assorbito rapidamente a livello dell'intestino tenue. Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima è di circa 30 minuti per le formulazioni liquide e di circa 45 minuti per quelle in compresse. [26, 27, 28]
Per le formulazioni a rilascio prolungato, il picco plasmatico si osserva generalmente dopo 1–2 ore, mentre l'assorbimento risulta quasi completo entro 4 ore. [29]
Il raggiungimento della concentrazione massima può essere ritardato dalla presenza di cibo [27] nello stomaco o dalla co-somministrazione di oppioidi o farmaci antimuscarinici. [30]
La biodisponibilità orale dell'APAP varia tra il 60% e il 98%, [31] mentre il volume di distribuzione (Vd) è pari a circa 1 L/kg. [26, 32] Dopo l'assunzione delle dosi raccomandate, le concentrazioni plasmatiche massime di APAP si collocano generalmente tra 8 e 20 mcg/mL. [26, 28]
In seguito alla somministrazione rettale di supposte a dosaggio di 20–25 mg/kg, la concentrazione plasmatica massima varia tra 4,1 e 13,6 mcg/mL. In questi casi il tempo al picco è compreso tra 2 e 4 ore (con un intervallo possibile di 0,4–8 ore) e la biodisponibilità si attesta tra il 30% e il 40%. [33, 34, 35]
L'acetaminofene è disponibile in molti paesi anche in formulazione endovenosa (EV), oltre che sotto forma di profarmaco, come il propacetamolo, utilizzato ad esempio nel Regno Unito.
Con la somministrazione endovenosa, il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge in meno di 15 minuti. Negli adulti, un'infusione di 1 g determina una concentrazione plasmatica massima di circa 30 mcg/mL, mentre una dose di 2 g produce valori intorno a 75 mcg/mL, con un ampio intervallo compreso tra 31 e 161 mcg/mL. [36, 37, 38, 39]
L'acetaminofene raggiunge il liquido cerebrospinale entro circa 15 minuti dopo somministrazione endovenosa e entro circa 45 minuti dopo somministrazione orale o rettale. [40]
Il volume di distribuzione risulta più elevato sia nelle donne in gravidanza sia nei neonati; tuttavia, i tassi di clearance sono maggiori nelle donne in gravidanza e inferiori nei neonati. [41, 36, 42]
Il legame dell'acetaminofene alle proteine plasmatiche varia complessivamente tra il 10% e il 30% e non subisce modificazioni in caso di sovradosaggio. [43]
Il farmaco attraversa la placenta e può essere ritrovato nel latte materno in quantità ridotte, inferiori al 2% della dose ingerita. [44, 45]
Dopo l'assorbimento, circa il 90% dell'APAP viene metabolizzato a livello epatico attraverso reazioni di coniugazione con glucuronide (40%–67%), principalmente mediate dagli enzimi UGT1A9, UGT1A1 e UGT1A6, e con solfato (20%–46%), prevalentemente tramite l'enzima SULT1A1. Questi processi portano alla formazione di metaboliti inattivi, successivamente eliminati con le urine. [46]

Una piccola quota di APAP non modificato, inferiore al 5%, insieme ad altri metaboliti minori, viene escreta nelle urine. [47]

La frazione restante, pari a circa il 5% alle dosi terapeutiche, subisce ossidazione principalmente tramite il citocromo CYP2E1 e, in misura minore, tramite CYP3A4, CYP2A6 e CYP1A2, [48, 49] con formazione del metabolita reattivo N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI). [50] Il NAPQI [51] viene rapidamente neutralizzato dal glutatione (GSH), formando complessi che vengono successivamente convertiti in coniugati di cisteina o mercaptato non tossici ed eliminati attraverso le urine. [52, 47]

L'emivita di eliminazione dell'APAP è compresa tra 2 e 3 ore dopo l'assunzione di dosi non tossiche [53], ma può risultare prolungata nei pazienti che sviluppano epatotossicità. [54]

1.4 TOSSICOCINETICA

Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio orale, l'assorbimento dell'APAP avviene prevalentemente entro le prime 2 ore, mentre le concentrazioni plasmatiche massime si osservano generalmente entro 4 ore dall'ingestione.

In alcune situazioni possono verificarsi picchi plasmatici tardivi o la presenza di un doppio picco. Questi fenomeni sono stati descritti soprattutto in seguito a ingestione di dosi molto elevate (> 50 g), talvolta associate, ma non necessariamente, alla co-assunzione di farmaci antimuscarinici. [55, 56, 57, 58]

In condizioni di sovradosaggio, la formazione del metabolita tossico N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI) dipende principalmente dall'attività dell'enzima CYP2E1 [59,48].

In queste circostanze, la quantità di NAPQI prodotta aumenta in modo non proporzionale rispetto alla dose di APAP e può arrivare a rappresentare fino al 20%–50% del metabolismo totale nei pazienti che sviluppano epatotossicità. [60]

Il contributo degli enzimi CYP1A2, CYP3A4 e CYP2A6 alla produzione di NAPQI nell'uomo è generalmente limitato e, nella maggior parte dei casi, poco rilevante; tuttavia, tale contributo può variare in funzione delle caratteristiche individuali dell'ospite e della dose assunta. [48, 61, 62, 63]

Dopo un sovradosaggio clinicamente significativo, la via metabolica non tossica della solfatazione dell'APAP tende a saturarsi. [64, 65, 66]

Al contrario, il metabolismo tramite glucuronidazione mostra una notevole variabilità individuale, aumenta proporzionalmente in caso di sovradosaggio e, negli esseri umani, non risulta saturabile. [67, 68, 65, 69]

La tossicocinetica dell'acetaminofene somministrato per via endovenosa (EV) rimane in gran parte poco definita. Dosi di 15 mg/kg, 75 mg/kg e 146 mg/kg determinano concentrazioni plasmatiche di APAP a 4 ore pari rispettivamente a circa 10 mcg/mL, 35 mcg/mL e 117 mcg/mL, con emivite di eliminazione comprese tra 2 e 6 ore. [70, 71, 72]

1.5 FISIOPATOLOGIA

La sicurezza di un dosaggio appropriato di APAP deriva dalla disponibilità di donatori di elettroni come il glutatione ridotto (GSH) e altri composti contenenti tioli (S-H). Dopo la somministrazione terapeutica di APAP, l'apporto e il turnover di GSH superano ampiamente quello necessario per detossificare il NAPQI. In presenza di adeguate riserve di GSH, il NAPQI viene infatti rapidamente coniugato con il glutatione, prevenendo lo sviluppo di tossicità. Tuttavia, anche in queste condizioni si formano addotti proteici NAPQI-cisteina nel fegato, alcuni dei quali possono essere rilevati nel siero già entro poche ore. [73, 74, 75]

In caso di sovradosaggio, la velocità e la quantità di formazione di NAPQI superano la capacità di sintesi e rigenerazione del GSH, determinando l'accumulo del metabolita reattivo all'interno della cellula.

Il NAPQI si lega quindi rapidamente a diverse componenti degli epatociti, tra cui la porzione di cisteina delle proteine intra mitocondriali, con conseguente formazione di addotti proteici epatici.

Studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato che l'epatotossicità diventa evidente quando la concentrazione epatica di GSH si riduce fino al 30% del valore basale o a livelli inferiori. [51]

Quando la formazione di NAPQI supera la disponibilità di composti contenenti tioli, esso si lega covalentemente [59, 76] e arila proteine in tutta la cellula, [77, 78, 79] inducendo una serie di eventi che portano alla morte cellulare. [80, 77, 79] Sia il legame covalente sia la carenza di GSH sono necessari per l'epatotossicità; tuttavia, l'arilazione selettiva di specifiche proteine cellulari è più predittiva di tossicità rispetto al legame covalente totale. [77, 81, 82]

Il legame proteico del NAPQI e la formazione di addotti proteici non implicano necessariamente tossicità, poiché gli addotti si formano e sono rilevabili nel siero anche a concentrazioni terapeutiche di APAP. [83, 75] Tuttavia, concentrazioni molto elevate di addotti proteici nel siero sono probabilmente indicative di necrosi cellulare ed epatotossicità. Il legame del NAPQI alle proteine cellulari attiva una cascata di eventi che compromette la funzione mitocondriale e riduce la capacità delle cellule di difendersi dalle specie reattive dell'ossigeno endogene. [79, 84] Questa sequenza di eventi può essere attenuata dalla somministrazione di N-acetilcisteina (NAC), anche dopo che il legame covalente del NAPQI si è già verificato. [85, 86, 82, 84]

La cascata tossica inizia con il legame del NAPQI alle proteine mitocondriali [87], che determina l'attivazione di diverse chinasi della famiglia MAP (come MLK-3, RIP-1, ASK-1 e GSK3B) e [88, 89] la successiva fosforilazione e traslocazione della c-Jun N-terminal kinase (JNK) [87]. Questi processi portano all'apertura dei pori di transizione della permeabilità mitocondriale (MPT), con aumento della permeabilità della membrana mitocondriale [90, 84], riduzione della respirazione cellulare e diminuzione della produzione di adenosina trifosfato (ATP). [91, 90] Inoltre, l'apertura dei pori MPT determina il rilascio di proteine dello spazio intermembrana (endonucleasi G, fattore inducente l'apoptosi) e porta

alla frammentazione del DNA [92] e alla necrosi cellulare. La frammentazione del DNA è in parte causata dall'inibizione della topoisomerasi 2-α [93, 94] e dalla disomeostasi del calcio. [95, 96, 97] Ulteriori meccanismi di tossicità includono il rilascio di ossido nitrico [98] e la regolazione dell'espressione proteica. [99, 81, 100, 90, 101]

Non è chiaro quali eventi specifici siano critici e indirizzino irreversibilmente la cellula verso la morte. [102] Il processo finale di morte delle cellule epatiche è la necrosi cellulare. Il danno cellulare porta al rilascio di molecole associate al danno (DAMPs), tra cui frammenti di DNA, proteine da shock termico e proteina high-mobility group box 1 (HMGB-1), che attivano i recettori Toll-like (TLRs) presenti sulle cellule di Kupffer, determinando ulteriore rilascio di citochine e ossido nitrico. [98]

Alcuni componenti intracellulari rilasciati dalle cellule necrotiche sono biomarcatori di danno epatico, tra cui aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), microRNA-122 (miRNA-122), HMGB-1, proteina cheratina-18 (K-18) e addotti proteici. [103, 104, 105, 73, 106]

L'apoptosi si verifica precocemente nella tossicità da APAP [107, 108, 109] o dopo l'attivazione del sistema immunitario in risposta alla necrosi cellulare, [110, 103] ma probabilmente non rappresenta il principale meccanismo di tossicità cellulare. Dopo la necrosi epatica [111, 112, 113, 114] si osserva l'infiltrazione del tessuto da parte di macrofagi, neutrofili e altre cellule infiammatorie, accompagnata dal rilascio di numerosi mediatori infiammatori, tra cui interleuchine (IL-1, IL-6, IL-8), leucotrieni, recettore Toll-like-9 (TLR-9) [115] e proteina chemoattrattante dei monociti-1 (MCP-1). [116, 82, 113, 117, 115, 118]

Questa infiltrazione cellulare può contribuire a un ulteriore danno epatocellulare [117], ma non è indispensabile per lo sviluppo della lesione epatica. [92, 114]

Il recupero, la riparazione e la proliferazione degli epatociti sono modulati da mediatori infiammatori, infiltrazione cellulare e acidi biliari. L'epatotossicità si manifesta inizialmente e più profondamente nella zona III epatica (centrolobulare) perché questa zona presenta la maggiore concentrazione di metabolismo ossidativo (CYP2E1). Nei casi più gravi di epatotossicità, la necrosi si estende alle zone II e I, distruggendo l'intero parenchima epatico. Il danno renale che segue un sovradosaggio acuto è generalmente rappresentato da necrosi tubulare acuta, probabilmente dovuta alla produzione locale di NAPQI mediata dagli enzimi renali CYP2E1. [119, 120, 121] La formazione di NAPQI attraverso la COX-2 renale e l'ischemia [122] midollare renale mediata dalle prostaglandine sono state inoltre ipotizzate come possibili fattori che contribuiscono alla nefropatia analgesica cronica associata all'uso di APAP, da solo o in combinazione con altri analgesici. [123, 124]

Nei pazienti con insufficienza epatica, la deplezione di volume e la sindrome epatorenale rappresentano importanti fattori aggravanti del danno renale. [125]

Dopo ingestione massiva di APAP possono comparire precocemente acidosi metabolica e aumento del lattato, fenomeni correlati ad alterazioni della funzione respiratoria mitocondriale. [126, 127, 7, 128, 129]
La capacità della N-acetilcisteina (NAC) di attenuare l'insufficienza multiorgano secondaria tramite meccanismi extraepatici suggerisce che l'ossidazione dei tioli vitali e la perdita della normale funzione microvascolare siano componenti importanti dell'insufficienza d'organo secondaria. [130, 131]

1.6 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il riconoscimento tempestivo e il trattamento dell'intossicazione da APAP sono fondamentali per ridurre morbilità e mortalità, ma risultano complessi a causa dell'assenza di segni clinici precoci affidabili. I primi indicatori specifici di tossicità compaiono solo dopo diverse ore dall'ingestione e coincidono con l'insorgenza del danno epatico, quando l'efficacia dell'antidoto potrebbe essere già ridotta.
Lo sviluppo clinico della tossicità acuta da APAP è tipicamente diviso in quattro stadi (I, II, III, IV). [132]

Stadio I

In questa fase iniziale il danno epatico non è ancora presente e i pazienti, anche quelli destinati a sviluppare epatotossicità severa, risultano spesso asintomatici. Quando presenti, i sintomi sono aspecifici e comprendono nausea, vomito, malessere, pallore e diaforesi, con esami di funzionalità epatica ancora nella norma.
Nei casi di sovradosaggio massivo possono comparire precocemente riduzione dello stato di coscienza, [133, 134, 135, 136, 128, 137] acidosi metabolica e, raramente, morte, [138, 139] anche in assenza di segni epatici. [138, 140, 135, 136, 141, 142]
L'acidosi metabolica è associata a concentrazioni elevate di lattato [134, 135, 141, 128, 144, 145] ed è causata dall'inibizione del trasporto elettronico da parte di APAP, NAPQI o entrambi. [146, 127, 134, 141]
Questi dati clinici non devono mai essere attribuiti all'APAP da solo senza una valutazione approfondita per altre possibili cause.

Stadio II

Lo stadio II rappresenta l'inizio del danno epatico, che si verifica in meno del 5% di coloro che assumono un sovradosaggio. [147]

L'AST (aspartato aminotransferasi) è la misura più sensibile ampiamente disponibile per rilevare l'inizio dell'epatotossicità, e le alterazioni dell'AST precedono sempre i segni di disfunzione epatica vera e propria, come:

- tempo di protrombina prolungato (PT)
- INR elevato
- aumento della bilirubina
- ipoglicemia
- encefalopatia
- acidosi metabolica

Quando compare lo stadio II, l'aumento dell'AST inizia più comunemente entro 24 ore dall'ingestione ed è quasi universale entro 36 ore. [35, 148] Nei pazienti con intossicazione più severa, l'AST può aumentare già dopo 12 ore. [149, 148]

L'ALT (alanina aminotransferasi) inizia ad aumentare poco dopo l'AST, ma raggiunge picchi simili, mentre l'AST diminuisce prima dell'ALT. È importante notare che AST e ALT sono entrambi marker di epatotossicità, ma poiché l'AST aumenta e diminuisce più precocemente, si raccomanda di utilizzare AST per:

- rilevare precocemente l'epatotossicità
- valutare il recupero epatico

In tutti gli altri casi, AST e ALT sono intercambiabili.

Le concentrazioni di addotti proteici APAP (APAP-CYS) diventano rilevabili entro poche ore dall'ingestione, [150] raggiungono il picco insieme all'AST e hanno una emivita di eliminazione di circa 27 ore. [151, 150]

Sintomi e segni durante lo stadio II variano in base alla gravità del danno epatico. L'epatotossicità indotta da acetaminofene è definita come un picco di AST o ALT superiore a 10.000 IU/L. Valori più bassi indicano comunque un certo grado di danno epatico, ma raramente hanno rilevanza clinica.

Stadio III

Lo stadio III, definito come il momento di massima epatotossicità, si verifica più comunemente tra 72 e 96 ore dopo l'ingestione.

Le manifestazioni cliniche includono:

- insufficienza epatica fulminante
- encefalopatia
- coma
- raramente emorragia

I risultati degli esami di laboratorio sono variabili. AST e ALT superiori a 10.000 IU/L sono comuni, anche in pazienti senza altri segni di insufficienza epatica.
Molto più importanti del grado di aumento delle aminotransferasi sono le alterazioni di:

- PT e INR
- glucosio
- lattato
- creatinina
- pH

che sono determinanti essenziali della prognosi e del trattamento.

Coinvolgimento renale

Le alterazioni della funzione renale risultano complessivamente rare (<1%); [152, 153, 154] tuttavia, la loro incidenza aumenta in modo significativo nei casi più gravi, interessando fino al 25% dei pazienti con epatotossicità rilevante e il 50–80% di quelli con insufficienza epatica. [155, 156, 153, 157, 125]
Le anomalie renali si osservano più spesso in seguito a sovradosaggi ripetuti [156] e risultano più comuni negli adolescenti e negli anziani. [158, 152, 159, 160]
Dopo ingestione acuta, l'incremento della creatinina sierica compare tra il secondo e il quinto giorno, raggiunge il picco tra il quinto e il settimo giorno (con un intervallo di 3–16 giorni) [154] e tende a normalizzarsi entro circa un mese. [159]
I casi di danno renale acuto grave (AKI), che richiedono emodialisi, si verificano quasi esclusivamente in pazienti con importante compromissione epatica.

Mortalità e fase di recupero (stadio IV)

I decessi per insufficienza epatica fulminante si verificano generalmente tra 3 e 5 giorni dopo un sovradosaggio acuto.
La morte deriva da complicanze singole o combinate di insufficienza multiorgano, tra cui:

- sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)
- sepsi
- edema cerebrale
- raramente emorragia

I pazienti che sopravvivono a questo periodo entrano nello stadio IV, definito come fase di recupero.
I sopravvissuti presentano rigenerazione epatica completa e non sono stati riportati casi di disfunzione epatica cronica.
La velocità di recupero varia; nella maggior parte dei casi, nei sopravvissuti a sovradosaggi acuti:

- AST
- pH
- PT e INR
- lattato

tornano normali entro 7 giorni.

L'ALT rimane elevata più a lungo dell'AST e la creatinina può restare elevata per più di un mese.

Il tempo di recupero è molto più lungo nei pazienti gravemente avvelenati, e alterazioni istologiche epatiche possono persistere per mesi. [161, 162, 163]

1.7 VALUTAZIONE DEL RISCHIO

1.7.1 Determinazione del rischio dopo sovradosaggio acuto

La determinazione del rischio nel sovradosaggio acuto di paracetamolo si basa inizialmente sull'anamnesi della dose ingerita nelle 24 ore e, successivamente, sulla misurazione della concentrazione sierica di paracetamolo ([APAP]) per una più accurata stratificazione.

Il sovradosaggio acuto è definito come un'ingestione singola o comunque avvenuta entro circa 4 ore. Le soglie considerate a rischio sono pari a 7,5 g negli adulti e 150 mg/kg nei bambini; tali valori, pur essendo conservativi, rappresentano indicatori sensibili di tossicità. [60]

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, l'epatotossicità si verifica più frequentemente con dosi ≥12 g negli adulti o 200–350 mg/kg nei bambini. [164, 165, 166]

1.7.2 Interpretazione della [APAP] dopo esposizioni acute

L'interpretazione della concentrazione sierica di paracetamolo ([APAP]) nelle esposizioni acute si basa sull'utilizzo del nomogramma di Rumack-Matthew (Fig. 2) [167], sviluppato a partire dall'osservazione che i pazienti non trattati che sviluppavano epatotossicità (AST > 1000 IU/L) presentavano concentrazioni iniziali di APAP differenti rispetto a quelli che non la sviluppavano.

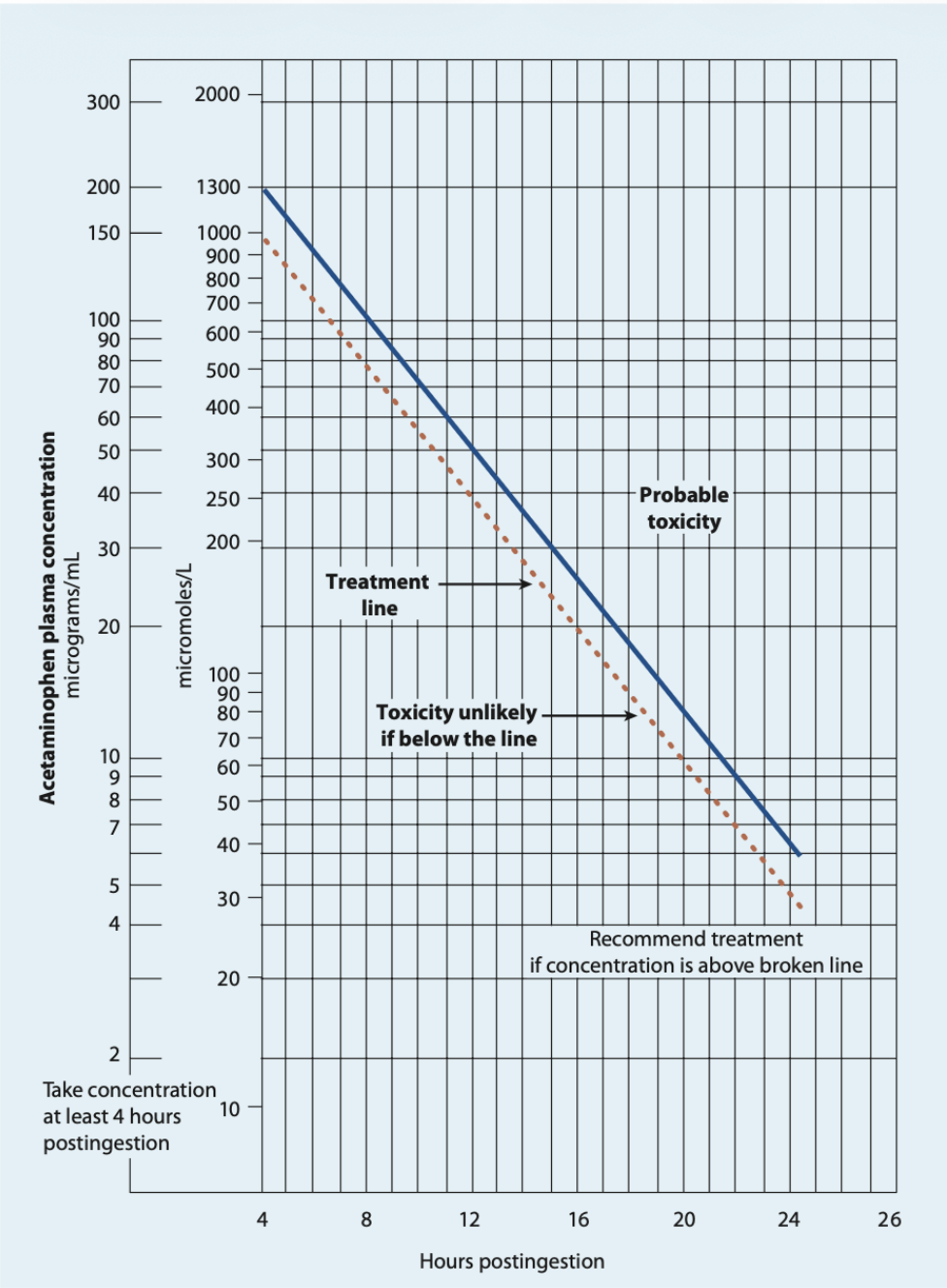


Figura n.2 Nomogramma di Rumack-Matthew (ricostruito) per determinare il rischio di epatotossicità indotta da acetaminofene (APAP) dopo una singola ingestione acuta. Una concentrazione sierica di [APAP] al di sopra della linea di trattamento sul nomogramma indica la necessità di terapia con N-acetilcisteina. (Riprodotto con autorizzazione da Tintinalli JE, Stapczynski S, Ma OJ, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8ª ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.)

Il nomogramma mette in relazione la concentrazione sierica di APAP con il tempo trascorso dall'ingestione, consentendo di discriminare i pazienti a rischio di epatotossicità.
La linea discriminante originale collegava valori di 300 mcg/mL a 4 ore e 50 mcg/mL a 12 ore, ma è stata successivamente ridotta a 200 mcg/mL a 4 ore mantenendo 50 mcg/mL a 12 ore, al fine di aumentare la sensibilità del modello. [167]
La pendenza della linea di trattamento deriva da dati clinici empirici e non riflette una specifica emivita o un modello farmacocinetico dell'APAP. Il nomogramma è stato validato per l'utilizzo con un singolo dosaggio sierico effettuato almeno 4 ore dopo l'ingestione [54, 168], momento in cui si presume il completamento dell'assorbimento.
Sebbene nei pazienti che sviluppano epatotossicità si osservino spesso emivite di eliminazione prolungate, l'impiego di misurazioni seriali o del calcolo dell'emivita per la stratificazione del rischio non è validato correttamente e presenta importanti limitazioni. [169, 170]
Il nomogramma è stato estrapolato fino a 24 ore utilizzando la stessa pendenza della linea originale. [167]

1.7.3 Sensibilità della linea di trattamento

È importante sottolineare che la linea di trattamento del nomogramma si basa sull'aumento delle aminotransferasi, piuttosto che su insufficienza epatica o mortalità, ed è stata concepita per massimizzare la sensibilità, a scapito della specificità.
In assenza di terapia antidotica, solo il 60% dei pazienti con livelli iniziali di APAP superiori a tale linea di trattamento sviluppa epatotossicità, definita da aminotransferasi >1000 IU/L; tuttavia, il rischio non è uniforme tra i pazienti.
Nei soggetti con valori di [APAP] nettamente superiori alla linea, l'aumento delle aminotransferasi si verifica in quasi tutti i casi non trattati e la disfunzione epatica grave è frequente.
Al contrario, nei pazienti con valori appena superiori alla linea, l'incidenza di epatotossicità è molto bassa e il rischio di insufficienza epatica o morte è significativamente inferiore. [153, 171]

1.7.4 Uso clinico del nomogramma

Sulla base di queste evidenze e di oltre 25 anni di impiego clinico, la linea 150 risulta appropriata nella quasi totalità dei casi, purché venga applicata in modo rigoroso.
Nell'utilizzo del nomogramma dell'APAP è fondamentale:

- determinare con accuratezza il momento dell'ingestione
- in caso di tempo non noto, considerare come riferimento il tempo più precoce possibile

Seguendo tale approccio, i pazienti con concentrazioni di APAP inferiori alla linea di trattamento, anche se di poco, non necessitano né di ulteriori accertamenti né di terapia per sovradosaggio acuto.
I casi di epatotossicità in presenza di valori al di sotto della linea sono estremamente rari, con un rischio stimato inferiore a:

- 1% per epatotossicità
- 0,05% per insufficienza epatica

Queste considerazioni sono valide anche per la maggior parte dei pazienti con fattori predisponenti alla tossicità da APAP. [172, 167]
L'esperienza clinica disponibile in presenza di condizioni potenzialmente predisponenti, quali:

- abuso cronico di etanolo
- terapia cronica con xenobiotici induttori del CYP
- malnutrizione

consente di ritenere non necessario un approccio differenziato in tali circostanze.
Sono tuttavia necessari ulteriori studi per chiarire se eventi rari, come l'ingestione acuta di APAP in corso di terapia cronica con isoniazide (INH), possano aumentare il rischio di tossicità e richiedere eventuali modifiche nella gestione clinica. [173, 174, 175]

1.7.5 Timing della misurazione e inizio della terapia

L'obiettivo è determinare la concentrazione di APAP nel momento più precoce utile ai fini decisionali.
Per questo, la [APAP] viene misurata a 4 ore dall'ingestione, oppure non appena possibile successivamente, al fine di confermare il rischio di tossicità e valutare la necessità di iniziare la N-acetilcisteina (NAC).
Sebbene sia preferibile avviare la somministrazione di NAC il prima possibile dopo la conferma del rischio, il trattamento risulta pressoché efficace al 100% se iniziato entro 8 ore dall'ingestione. [171, 176]
Ciò offre ai clinici un margine temporale per attendere i risultati di laboratorio nei pazienti in cui l'anamnesi suggerisce che la [APAP] a 4 ore sarà inferiore alla linea di trattamento.
È tuttavia importante considerare che un ritardo nell'inizio della NAC oltre le 8 ore aumenta il rischio per il paziente.
In presenza di qualsiasi incertezza sulla disponibilità del risultato della [APAP] entro tale intervallo, è indicato iniziare il trattamento con NAC.
In ogni caso, la [APAP] deve essere determinata il prima possibile; una volta disponibile, il risultato va interpretato secondo la linea di trattamento del nomogramma, proseguendo o interrompendo la NAC in base all'esito.

Nella rara eventualità in cui non sia possibile ottenere la determinazione della [APAP], la sola anamnesi suggestiva di rischio è sufficiente per iniziare e completare un ciclo terapeutico con NAC dopo l'ingestione.

1.7.6 Misurazione precoce della [APAP]

La determinazione della concentrazione di paracetamolo ([APAP]) tra 2 e 4 ore dall'ingestione è utile unicamente per escludere l'assunzione del farmaco. In presenza di valori non rilevabili in questo intervallo, un sovradosaggio clinicamente significativo risulta improbabile. [177]

Al contrario, il riscontro di una [APAP] rilevabile tra 2 e 4 ore non consente una valutazione conclusiva e, a meno che non risulti non rilevabile, richiede una nuova misurazione alla quarta ora. I valori ottenuti prima delle 2 ore non dovrebbero essere considerati, poiché in questa fase possono risultare bassi o assenti nonostante un successivo incremento oltre la linea di trattamento alla quarta ora. [178, 179]

1.7.7 Determinazione del rischio quando il nomogramma dell'acetaminofene non è applicabile

Tempo di ingestione sconosciuto

Attraverso un'accurata anamnesi, che includa il paziente, i familiari e altri eventuali testimoni, è generalmente possibile individuare un intervallo temporale plausibile per l'ingestione. Ai fini della valutazione del rischio, si considera il momento più precoce ipotizzabile ("scenario peggiore").

Qualora tale intervallo non sia definibile o risulti superiore alle 24 ore, si raccomanda di determinare sia la [APAP] sia la [AST]. In presenza di valori elevati di [AST], il trattamento con NAC è indicato indipendentemente dalla [APAP]. Se il tempo di ingestione è completamente ignoto e la [APAP] è rilevabile, è prudente considerare il paziente a rischio e iniziare NAC. Viceversa, una [APAP] non rilevabile associata a valori normali di AST rende improbabile lo sviluppo di un danno epatico significativo, [139] e il trattamento con NAC non risulta necessario.

1.7.8 Valutazione del rischio dopo assunzione di acetaminofene a rilascio prolungato

Le formulazioni di APAP a rilascio prolungato sono disponibili in diversi Paesi, tra cui Stati Uniti, Australia e Nuova Zelanda. Negli Stati Uniti, le compresse contengono una quota a rilascio immediato di 325 mg e una seconda quota equivalente a rilascio ritardato. [180]

In Australia e Nuova Zelanda, le formulazioni consistono in compresse *bilayer* da 665 mg, con una frazione a rilascio immediato e una in matrice a rilascio prolungato. [181, 182]

In entrambi i casi si osserva una combinazione di rilascio iniziale e successivo rilascio ritardato.

I dati farmacocinetici relativi al prodotto statunitense indicano che la maggior parte dell'APAP viene assorbita entro 4 ore [29, 183] , con picco plasmatico nello stesso intervallo. [184, 29, 185]

Tuttavia, in una minoranza di pazienti con sovradosaggio si osserva inizialmente una [APAP] inferiore alla linea di trattamento, seguita da un successivo superamento della stessa ("attraversamento del nomogramma"). [184, 183]

Tale fenomeno è stato descritto anche per le formulazioni di Australia e Nuova Zelanda [182, 2] e non è esclusivo delle preparazioni a rilascio prolungato, essendo osservabile fino al 10% dei casi anche con formulazioni a rilascio immediato o in associazione con difenidramina o oppioidi. [186, 187]

Le evidenze disponibili non dimostrano una correlazione tra attraversamento del nomogramma ed esiti clinici, né supportano l'adozione di strategie alternative specifiche per le formulazioni a rilascio prolungato. [180]

In una revisione statunitense di 2.596 casi di sovradosaggio da APAP a rilascio prolungato, è stato riportato un solo decesso, senza incremento del rischio rispetto alle formulazioni a rilascio immediato. [188]

Analogamente, in Australia e Nuova Zelanda, su 48 casi descritti, si sono osservati solo due episodi di epatotossicità, sebbene con alcune evidenze di cinetica alterata, tra cui curve plasmatiche bifasiche e attraversamento della linea di trattamento nel 15% dei casi. [181, 2]

Pertanto, è considerato appropriato utilizzare una singola determinazione della [APAP] sul nomogramma dopo ingestione del prodotto statunitense a rilascio prolungato. I protocolli australiani raccomandano invece l'avvio della NAC in tutti i pazienti che abbiano assunto almeno 10 g o 200 mg/kg, con prosecuzione del trattamento nei casi in cui uno dei valori di [APAP] superi la linea di trattamento. Eventuali approcci alternativi per queste o nuove formulazioni richiederanno ulteriori evidenze scientifiche.

1.7.9 Acetaminofene endovenoso

Sono disponibili a livello globale diversi prodotti di APAP per via endovenosa (EV) e relativi profarmaci; negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato nel 2004 una formulazione EV (1 g in 100 mL). [189]

L'esperienza clinica nei pazienti con sovradosaggio di APAP EV è limitata. Sono stati descritti casi di epatotossicità e insufficienza epatica in seguito a singole somministrazioni sovraterapeutiche accidentali comprese tra 75 e 150 mg/kg. [70, 189, 190]

Tali errori si verificano più frequentemente nei bambini piccoli e comprendono: errori di dosaggio di entità decuplicata, confusione tra milligrammi e millilitri e utilizzo improprio della via di somministrazione (ad esempio, formulazioni orali somministrate per via endovenosa). [191, 189]

Sono stati inoltre riportati casi di epatotossicità con insufficienza epatica anche dopo somministrazioni terapeutiche ripetute (59–77 mg/kg/die) per 3–5 giorni in pazienti in condizioni di grave catabolismo. [192, 193]

Sebbene il nomogramma sia ampiamente validato nei casi di ingestione orale di APAP, non vi sono evidenze a supporto del suo utilizzo nel sovradosaggio per via endovenosa.

La somministrazione EV determina concentrazioni iniziali di [APAP] più elevate e una maggiore biodisponibilità rispetto alla via orale e, teoricamente, dovrebbe comportare una minore esposizione epatica al farmaco. [72] Tuttavia, entrambe le vie conducono a concentrazioni simili a 4 ore, [36, 26, 72] e sono stati descritti casi di epatotossicità e insufficienza epatica anche con livelli di APAP inferiori alla linea di trattamento. [70, 72]

Alla luce dei dati limitati e considerando che gli errori iatrogeni sono generalmente quantificabili, appare ragionevole iniziare il trattamento con NAC nei pazienti esposti a più di 60 mg/kg di APAP EV in singola dose, proseguendolo fino alla non rilevabilità delle concentrazioni plasmatiche di APAP.

È inoltre opportuno considerare la terapia con NAC nei pazienti sottoposti a dosi terapeutiche ripetute di APAP EV in presenza di segni di epatotossicità o di evidenza di accumulo del farmaco (ad esempio, concentrazioni plasmatiche superiori ai livelli terapeutici attesi per l'ultima dose). [189, 192, 193]

1.8 VALUTAZIONE DEL RISCHIO CRONICO

1.8.1 Determinazione del rischio dopo ingestione ripetuta sovraterapeutica (sovradosaggio cronico)

Non esistono linee guida consolidate per la valutazione del rischio in caso di esposizione cronica ad APAP. In termini concettuali, la determinazione del rischio individuale richiede la considerazione di diversi fattori. Il dosaggio terapeutico è sicuro; tuttavia, specifiche condizioni possono predisporre alcuni pazienti a tossicità anche a dosi sovraterapeutiche.

Negli adulti sani, l'assunzione cronica di dosi massime terapeutiche (3–4 g/die) è considerata sicura. Numerosi studi randomizzati controllati hanno impiegato dosi di 4 g/die in migliaia di pazienti per periodi variabili da 4 settimane a 2 anni, senza evidenza di incremento degli eventi avversi o di danno epatico.

In alcuni soggetti trattati con dosi terapeutiche sono stati osservati aumenti transitori delle aminotransferasi (da una a tre volte il limite superiore della norma, raramente fino a dieci volte), [194, 195, 196] che tuttavia si sono risolti spontaneamente nonostante la prosecuzione della terapia e senza evoluzione verso disfunzione epatica. [195, 197, 196]

Ulteriori studi hanno esaminato soggetti con storia di alcolismo cronico in fase di astinenza trattati con 4 g/die di APAP fino a 10 giorni, senza evidenza di danno epatico; incrementi delle aminotransferasi sono stati rilevati sia nei gruppi trattati sia nei controlli. [198, 197]

Nonostante la sicurezza del dosaggio terapeutico, l'ingestione ripetuta sovraterapeutica (RSTI) può determinare tossicità. Tuttavia, considerata l'ampia diffusione dell'uso di APAP, l'incidenza di eventi gravi è bassa e l'epatotossicità sembra verificarsi principalmente in presenza di dosi molto elevate o di esposizioni eccessive prolungate.

Il rischio appare correlato sia alla dose totale assunta sia alla durata dell'esposizione; tuttavia, la definizione di soglie di sicurezza precise è complessa e verosimilmente influenzata da fattori individuali. Sebbene studi prospettici a breve termine con dosi sovraterapeutiche (6–8 g/die) non abbiano evidenziato alterazioni farmacocinetiche né epatotossicità, [199] numerose serie di casi descrivono pazienti con danno epatico che riferivano retrospettivamente assunzioni terapeutiche superiori.

La raccolta anamnestica retrospettiva è frequentemente soggetta a errori rilevanti, dovuti all'incapacità o alla mancata volontà di fornire stime accurate delle quantità ingerite.

Poiché l'APAP è frequentemente utilizzato in pazienti con consumo cronico di alcol o infezioni virali, non è sempre possibile stabilire se esso rappresenti la causa primaria, un fattore contributivo o un elemento non correlato.

Dal punto di vista fisiopatologico, i soggetti ad alto rischio dopo RSTI ("Repeated Supratherapeutic Ingestion") presentano verosimilmente un'aumentata attività del CYP2E1 con conseguente maggiore produzione di NAPQI, oppure una ridotta disponibilità o turnover del glutatione (GSH).

Molti casi di tossicità descritti coinvolgono pazienti con uno o più fattori che influenzano la produzione di NAPQI o la disponibilità di GSH, tra cui: lattanti con malattia febbrile trattati con dosaggi eccessivi, forti consumatori cronici di etanolo, pazienti postchirurgici in stato catabolico e soggetti in terapia cronica con farmaci induttori del CYP.

Esiste inoltre una marcata variabilità individuale, legata a fattori genetici spesso non noti al clinico, che può modulare il rischio di tossicità. [67]

Un sottogruppo di pazienti è in grado di tollerare elevate quantità croniche di APAP senza sviluppare epatotossicità, probabilmente grazie a una maggiore capacità di detossificazione del NAPQI (incremento dell'attività della GSH-S-transferasi P e della NADPH chinone 1) e/o a una ridotta produzione dello stesso (minore attività e distribuzione del CYP2E1). [67, 200]

1.8.2 Ruolo dell'anamnesi e dell'esame obiettivo nelle ingestioni sovraterapeutiche ripetute

La prima valutazione in un paziente con anamnesi di assunzioni ripetute sovraterapeutiche di APAP riguarda la presenza o meno di segni o sintomi di epatotossicità. A prescindere dai fattori di rischio o dalla storia posologica, tali elementi impongono l'avvio della terapia con NAC e l'esecuzione di indagini di laboratorio. Questo aspetto è cruciale poiché la maggior parte dei casi di tossicità grave descritti dopo assunzioni ripetute manifesta sintomi per oltre 24 ore prima della diagnosi, e un trattamento tempestivo migliora la prognosi.

Nei pazienti asintomatici, è ragionevole effettuare una valutazione laboratoristica in caso di ingestione superiore a 200 mg/kg/die (o 10 g/die, se inferiore) nelle 24 ore, oppure superiore a 150 mg/kg/die (o 6 g/die, se inferiore) nelle 48 ore. [198, 200, 201]

Nei bambini di età inferiore a 6 anni, tale valutazione è indicata quando l'ingestione riferita supera 100 mg/kg/die per almeno 72 ore.

Alcuni fattori aumentano il rischio di tossicità da APAP in seguito a sovradosaggi ripetuti. Tra questi rientrano: consumo cronico elevato di etanolo, uso prolungato di isoniazide, malattie febbrili nei lattanti e nei bambini piccoli, malnutrizione, stati catabolici (come nel post-operatorio), AIDS e anoressia. Evidenze sperimentali e dati aneddotici suggeriscono un aumento del rischio anche con dosi solo lievemente sovraterapeutiche.

1.8.3 Ruolo della valutazione di laboratorio nelle ingestioni sovraterapeutiche ripetute

Una volta identificato il rischio, è necessario determinare i livelli di APAP e AST. L'interpretazione si basa sul principio che il rischio di epatotossicità è presente quando vi è evidenza di danno epatico (aumento della AST) oppure quando persiste una quantità di APAP sufficiente a causare ulteriore danno. I pazienti con AST elevata sono considerati a rischio indipendentemente dalla concentrazione di APAP. Nei pazienti con AST normale, invece, la misurazione dell'APAP serve a stabilire se vi sia ancora una quantità in grado di determinare ulteriore formazione di NAPQI e quindi epatotossicità tardiva.

In molti casi, AST risulta nei limiti e APAP non è rilevabile, escludendo la necessità di NAC.

Se la AST è normale, il rischio è definito da una concentrazione di APAP $\geq$ 10 mcg/mL. Soglie più elevate proposte per evitare il trattamento non sono state adeguatamente studiate.

Un indice ottenuto dal prodotto tra APAP e il valore più alto tra AST o ALT ($<$ 1.500 mg/L $\times$ IU/L) è associato a bassa probabilità di epatotossicità nei pazienti trattati con NAC. [168, 202] Tuttavia, questo parametro non deve essere utilizzato per decidere l'inizio della terapia, ma può avere valore prognostico dopo il suo avvio.

Nei pazienti con marcato incremento della AST, è necessario proseguire con ulteriori esami (creatinina, PT, INR, pH, fosfato, lattato) per valutare gravità e prognosi. Incrementi precoci di INR o creatinina indicano una prognosi sfavorevole. [53]

La determinazione degli addotti proteici urinari di APAP è stata proposta come indicatore della produzione di NAPQI, ma presenta limiti rilevanti: livelli aumentati si osservano anche dopo dosi terapeutiche, manca una soglia definita e il test non è ampiamente disponibile. [203, 38, 82, 204]

Analogamente, biomarcatori come miRNA-122, nK18 e HMGB-1 acetilato sono stati studiati nei sovradosaggi acuti, ma il loro ruolo nelle esposizioni ripetute rimane incerto. [105]

I pazienti con AST elevata o con concentrazioni significative di APAP devono essere trattati con NAC.

1.9 Determinazione del rischio nei bambini

Nei bambini, l'epatotossicità grave o letale da sovradosaggio acuto di APAP è estremamente rara. [205, 206]

Le possibili spiegazioni [41] includono una maggiore capacità di solfatazione e caratteristiche peculiari delle esposizioni pediatriche, come dosi generalmente inferiori, sovrastima delle quantità ingerite e uso di formulazioni contenenti glicole propilenico, che inibisce CYP2E1. [207, 52, 208]

Nonostante ciò, non sono state dimostrate differenze significative nella produzione di NAPQI, e approcci più permissivi non sono raccomandati [209]. Inoltre, non vi sono evidenze che i bambini siano protetti in caso di dosaggi sovraterapeutici ripetuti. [210]

Il danno epatico resta raro, ma lattanti e bambini con patologie febbrili acute rappresentano un gruppo a rischio documentato [54]. Gli errori di dosaggio più frequenti includono l'uso improprio di formulazioni per adulti, somministrazioni eccessive e mancata corretta interpretazione delle indicazioni. [211, 54]

Un'età inferiore ai 2 anni costituisce un fattore di rischio indipendente [212].

Nei casi descritti, il danno epatico può derivare da infezioni, dall'APAP o da una combinazione di entrambi. Le relazioni tra infezione, stress ossidativo e metabolismo del farmaco restano complesse e non completamente chiarite.

1.9.1 Determinazione del rischio in gravidanza

Nelle donne in gravidanza, il rischio iniziale di tossicità è sostanzialmente sovrapponibile a quello delle pazienti non gravide, e non sono richieste modifiche dei criteri terapeutici. Non sono stati riportati casi di tossicità materna o fetale quando i livelli di APAP sono inferiori alla linea di trattamento [213] o quando la NAC è somministrata entro 10 ore. [214]

L'APAP attraversa la placenta [44, 215, 216] e raggiunge nel feto concentrazioni simili a quelle materne. [215, 216]

Il metabolismo fetale è immaturo: la solfatazione è predominante ma diminuisce nella seconda metà della gravidanza, mentre le vie ossidative e la glucuronidazione sono limitate.
Il significato clinico di queste caratteristiche sul rischio fetale non è completamente definito. Nella maggior parte dei casi, le gravidanze evolvono senza complicanze. Tuttavia, la tossicità materna nel primo trimestre è associata a un aumento del rischio di aborto spontaneo, mentre nei trimestri successivi può verificarsi morte fetale o, più raramente, epatotossicità fetale, generalmente in presenza di grave compromissione materna.
I principali fattori di rischio per esiti fetali sfavorevoli sono il ritardo nel trattamento con NAC e una bassa età gestazionale.
La NAC è considerata sicura ed efficace per la madre, e sebbene i dati sull'efficacia fetale siano limitati, gli esiti sono generalmente favorevoli. Pertanto, il trattamento deve essere iniziato nelle donne in gravidanza secondo gli stessi criteri adottati per le pazienti non gravide.
La durata ottimale della terapia non è definita con certezza: il protocollo endovenoso di 21 ore è il più utilizzato, ma le evidenze a supporto di schemi più brevi rispetto al protocollo orale di 72 ore sono limitate. [213, 214, 217]

1.10 Valutazione del rischio di epatotossicità in presenza di diagnosi incerta

In alcuni casi i pazienti si presentano con segni di epatotossicità in assenza di una chiara anamnesi di ingestione. Poiché l'APAP rappresenta la causa più frequente di insufficienza epatica acuta (ALF), è opportuno considerare tali pazienti a rischio di ALF indotta da APAP in presenza di insufficienza epatica o di marcato incremento delle aminotransferasi, anche quando la concentrazione plasmatica di APAP risulta non rilevabile.
Devono comunque essere prese in considerazione altre cause comuni di aumento acuto delle aminotransferasi, tra cui la rabdomiolisi e l'epatotossicità secondaria a ipoperfusione o ipossiemia. Una quota significativa di casi di ALF rimane senza eziologia definita, fino al 20% negli adulti e fino al 50% nei pazienti pediatrici.
Sono stati identificati diversi biomarcatori in grado di distinguere l'ALF da APAP da altre forme, ma questi non sono ancora disponibili nella pratica clinica. Le misurazioni degli addotti proteici possono fornire indicazioni nei casi di ALF da APAP negli adulti, ma presentano limitata sensibilità e specificità in età pediatrica e non sono attualmente utilizzabili clinicamente. [218]
Il quadro laboratoristico può orientare verso un'eziologia da APAP, pur non essendo diagnostico. [219] In tali casi si osservano generalmente valori di AST e ALT più elevati e livelli di bilirubina più bassi rispetto ad altre cause di ALF. [218]

1.11 Valutazione della tossicità: elementi fondamentali dell'approccio diagnostico

Test iniziali

La concentrazione plasmatica di APAP deve essere determinata nei pazienti con sovradosaggio acuto in assenza di segni di epatotossicità, senza necessità di ulteriori indagini laboratoristiche iniziali. La determinazione della AST è indicata nei pazienti a rischio di tossicità secondo il nomogramma o l'anamnesi (in caso di ingestione sovraterapeutica ripetuta), nonché nei soggetti con sospetto di epatotossicità lieve sulla base dei dati clinici.

In assenza di segni di epatotossicità grave, la AST rappresenta un indicatore sufficiente della condizione epatica e non richiede, in prima istanza, ulteriori approfondimenti. La ALT tende ad aumentare successivamente alla AST e non risulta necessaria nella valutazione precoce della tossicità.

La necrosi epatocitaria, con conseguente rilascio di enzimi epatici, precede invariabilmente l'insorgenza di disfunzione epatica grave. Un danno renale acuto lieve (AKI) si verifica raramente in assenza di epatotossicità; [158] nella maggior parte dei casi, un incremento, anche modesto, della AST precede l'evidenza di nefrotossicità clinicamente significativa. [220, 221]

Le eccezioni sono rare [158, 222], pertanto lo screening routinario della funzione renale in assenza di aumento della AST non è generalmente necessario.

Il sovradosaggio di APAP può determinare un lieve prolungamento del tempo di protrombina (PT) anche in assenza di epatotossicità. [223] Tale fenomeno si osserva più frequentemente tra 4 e 24 ore dall'ingestione ed è attribuibile all'inibizione della γ-carbossilazione vitamina K–dipendente dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X mediata dal NAPQI. [224, 223]

Questi modesti incrementi del PT, generalmente inferiori al doppio del valore di controllo, non hanno rilevanza clinica, non indicano epatotossicità e non devono essere utilizzati né come fattori prognostici né come indicazione al trattamento con N-acetilcisteina (NAC). Va inoltre considerato che la NAC stessa può determinare un prolungamento del PT, [225, 226] interferendo con il test, contrastando gli effetti di APAP/NAPQI o attraverso meccanismi diretti. [224]

1.11.1 Monitoraggio e test nel tempo

Se non è presente un aumento iniziale di AST, allora la determinazione ripetuta della sola AST, senza altri test biochimici, è sufficiente per escludere lo sviluppo di epatotossicità.

La AST deve essere determinata prima della fine del protocollo oppure ogni 24 ore se si utilizza un protocollo più lungo.

Se viene rilevata AST elevata, allora devono essere misurati PT, INR e creatinina, e ripetuti ogni 24 ore o più frequentemente se clinicamente indicato.

I risultati di altri test epatici, come:

- γ-glutamil transferasi (GGT)
- fosfatasi alcalina
- lattato deidrogenasi
- bilirubina

che sono utili quando si determina la causa delle anomalie epatiche, saranno anormali nei casi di epatotossicità grave indotta da APAP, ma forniscono poche informazioni aggiuntive utili se la causa è certa.

Se viene osservata evidenza di insufficienza epatica, allora il monitoraggio attento di:

- glicemia
- pH
- PT
- INR
- creatinina
- lattato
- fosfato

è importante per valutare la tossicità extraepatica e sono fondamentali nella valutazione della funzione epatica e della possibile necessità di trapianto epatico.

Inoltre, è necessaria una valutazione clinica al letto del paziente molto accurata per determinare e documentare:

- segni vitali
- stato neurologico
- evidenza di sanguinamento

1.12 LEGISLAZIONE

In Italia il paracetamolo è un medicinale molto diffuso, ma la sua disponibilità dipende dal dosaggio, dalla formulazione e dal regime di dispensazione stabilito da AIFA. La base normativa italiana per capire quando serve la ricetta è nel sistema dei regimi di fornitura dei medicinali definito dalla legislazione farmaceutica, principalmente dal D.Lgs. 219/2006, che recepisce la direttiva europea relativa ai medicinali per uso umano.

Le categorie principali sono:

• OTC (Over The Counter): farmaci da banco destinati all'automedicazione, acquistabili senza prescrizione medica e generalmente pubblicizzabili al pubblico ai sensi dell'art. 96 del D.Lgs. 219/2006.

• SOP (Senza Obbligo di Prescrizione): medicinali dispensabili senza ricetta medica ma con il consiglio del farmacista, anch'essi disciplinati dall'art. 96 del D.Lgs. 219/2006.

• RR (Ricetta Ripetibile): medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile. Ai sensi dell'art. 88 del D.Lgs. 219/2006, la ricetta è generalmente valida per dieci dispensazioni nell'arco di sei mesi.
• RNR (Ricetta Non Ripetibile): medicinali dispensabili esclusivamente dietro prescrizione valida per una sola dispensazione, secondo quanto previsto dall'art. 89 del D.Lgs. 219/2006.
• OSP (Uso Ospedaliero): medicinali destinati esclusivamente all'utilizzo in ambiente ospedaliero o in strutture sanitarie autorizzate; la vendita al pubblico è vietata ai sensi dell'art. 92 del D.Lgs. 219/2006 e delle determinazioni AIFA vigenti. [227]

1.13 FORMULAZIONI DISPONIBILI e CARATTERISTICHE PRINCIPALI

Il paracetamolo è un farmaco appartenente alla classe degli antipiretici e analgesici. Il paracetamolo è disponibile in svariate formulazioni farmaceutiche adatte alla somministrazione per via orale, per via rettale e per via parenterale.
Il paracetamolo serve per la terapia e cura di varie malattie e patologie come: febbre, mal di testa, nevralgie, mialgie, dolori articolari, dolore post-operatorio, mal di denti, dolori mestruali.
Come accennato, il paracetamolo è disponibile in differenti formulazioni farmaceutiche adatte a diverse vie di somministrazione.
Più nel dettaglio, il paracetamolo è disponibile per la:

- Somministrazione orale sotto forma di compresse, compresse effervescenti, compresse orodispersibili, granulato effervescente, sciroppo, polvere per soluzione orale e gocce orali.
- Somministrazione per via rettale sotto forma di supposte.
- Somministrazione per via parenterale sotto forma di soluzione per infusione endovenosa.

Durante il trattamento con il farmaco - per evitare l'insorgenza di pericolosi effetti collaterali, soprattutto a livello epatico e renale - è fondamentale non superare mai le dosi di paracetamolo consigliate ed è necessario attenersi scrupolosamente alle indicazioni fornite dal medico, sia per quanto riguarda la quantità di farmaco da assumere, sia per quanto riguarda la frequenza delle somministrazioni e la durata dello stesso trattamento.
Di seguito sono riportate alcune indicazioni sulle dosi di paracetamolo abitualmente impiegate in terapia. In qualsiasi caso, per conoscere l'esatta posologia di ciascuna formulazione farmaceutica, si rimanda ai foglietti illustrativi delle singole specialità medicinali.
Somministrazione per via orale e per via rettale
Quando il paracetamolo è somministrato per via orale o per via rettale, la dose abitualmente impiegata negli adulti è di 500-1000 mg di farmaco, da assumersi 3-4 volte al giorno, con intervalli di almeno quattro ore fra una somministrazione e l'altra. La quantità di farmaco da assumere e la frequenza delle

somministrazioni variano in funzione della gravità dei sintomi e dalle condizioni cliniche di ogni singolo paziente.

La dose solitamente utilizzata nei bambini varia dai 120 ai 500 mg di paracetamolo, da assumersi al massimo quattro volte al giorno. Nella prima infanzia, invece, la dose di paracetamolo abitualmente somministrata è di 40-120 mg, da assumersi al massimo quattro volte al giorno.

La quantità di paracetamolo da somministrare ai bambini e nella prima infanzia varia in funzione del peso corporeo di ciascun bambino. In qualsiasi caso, non si devono mai superare le dosi giornaliere massime raccomandate.

Per quanto riguarda la somministrazione rettale, negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni, la dose raccomandata è di una supposta da 1000 mg ogni 6 ore, senza superare quattro somministrazioni al giorno. Anche in questo caso, nei pazienti pediatrici il dosaggio deve essere ridotto in funzione del peso corporeo.

Somministrazione per via endovenosa

La quantità di paracetamolo da somministrare per via endovenosa dipende dal peso corporeo dei pazienti. Nei pazienti con peso inferiore ai 10 Kg, la dose di paracetamolo solitamente impiegata è di 7.5 mg/Kg, da assumersi al massimo quattro volte al giorno senza superare la dose giornaliera massima di 30 mg/Kg di peso corporeo.

Nei pazienti con peso compreso fra i 10 e i 33 Kg, la dose di farmaco abitualmente utilizzata è di 15 mg/Kg, da somministrarsi al massimo quattro volte al giorno. In qualsiasi caso, non si deve mai superare la dose giornaliera massima di 2 grammi di farmaco.

Nei pazienti con peso compreso fra i 33 e i 50 Kg, la dose di farmaco abitualmente impiegata è di 15 mg/Kg di peso corporeo, da somministrarsi al massimo quattro volte al giorno senza superare la dose massima di 3 grammi di paracetamolo al giorno.

Nei pazienti con peso superiore ai 50 Kg, invece, la dose abitualmente utilizzata è di 1 grammo di paracetamolo, da somministrarsi al massimo quattro volte al giorno senza superare la dose massima di 3-4 grammi di farmaco al giorno. [228]

In generale, nei pazienti anziani o nei soggetti con compromissione della funzionalità renale o epatica, così come nei pazienti con storia di abuso di alcol, è raccomandata una riduzione della dose o un aumento dell'intervallo tra le somministrazioni. Nei pazienti con grave insufficienza renale o epatica, l'uso del medicinale è controindicato.

Tabella con formulazioni disponibili in Italia

ORALI

Principio attivo (singolo/*associazione*)	**Formulazione / dosaggio / confezionamento**	**Regime di dispensazione**	**Nome commerciale / produttore**
Paracetamolo	Sciroppo 25 mg/mL; flac 100 mL	SOP	ACETAMOL Prima Infanzia (Abiogen Pharma)
	Soluzione (gtt) 100 mg/mL; flac 30 mL	SOP	ACETAMOL Prima Infanzia (Abiogen Pharma)
	Compressa 500 mg; conf. 16, 20 o 30 cpr	SOP	ACETAMOL Adulti (Abiogen Pharma) EFFERALGAN (Upsa)
	Compressa (eff/riv) 1000 mg; conf. 16 cpr	RR	ACETAMOL Adulti (Abiogen Pharma) EFFERALGAN (Upsa)
	Compressa efferv. 1000 mg; conf. 16 cpr	RR	ACETAMOL Adulti (Abiogen Pharma)
	Compressa effervescente 1000 mg; conf. 12 compresse	RR	EFFERAMOL (So.Se.Pharm)
	Soluzione orale 120 mg/5 mL; flacone 120 mL	SOP	FLOGAR FEBBRE E DOLORE (ABC Farmaceutici)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 20 cpr	OTC	NIROLEX FEBBRE E DOLORE (ALMUS SRL) PARACETAMOLO (SANDOZ SPA)
	Granulato per soluzione orale 500 mg (apap); conf. 20 bustine	SOP	NISIDINASOL (EUROMED PHARMA SRL) TACHIPIRINA GRAT EFF (ANGELNI SPA)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 20 cpr	SOP	PARACETAMOLO (EG SPA, MARCO VITI)
	Compresse 500 mg (apap); conf.16 cpr	RR	PARACETAMOLO (EG SPA)
	Compresse 1000 mg (apap); conf. 16 cpr	RR	PARACETAMOLO (SANDOZ SPA)
	Compressa effervescente 1000 mg (apap); conf 16 cpr	RR	PARACETAMOLO (RATIOPHARMA ITALIA SRL)
	Compressa 1000 mg (apap); conf. 16 cpr	RR	PARACETAMOLO (DOC GENERICI SRL)
	Compressa 500 mg (apap); conf. 30 cpr	SOP	PARACETAMOLO (DOC GENERICI SRL, NOVA ARGENTIA SRL)
	Soluzione orale 120 mg/5 ml, 100 ml contengono 2,4 g (apap) ; conf. 120 ml	SOP	PARACETAMOLO (MYLAN SPA)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 30 cpr	SOP	PARACETAMOLO (SELLA SRL)

	Granulato effervescente 1000 mg (apap); conf. 16 bustine	RR	PARACETAMOLO (LABORATORI ALTER SRL)
	Compresse 1000 mg (apap); conf. 16 o 18 cpr	RR	PARACETAMOLO (LABORATORI ALTER SRL)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 20 o 30 cpr	OTC	PARACETAMOLO (LABORATORI ALTER SRL)
	Polvere per soluzione orale 1000 mg (apap); conf. 16 bustine	RR	PARACETAMOLO (AUROBINDO PHARMA SRL)
	Compresse 1000 mg (apap); conf. 16	RR	PARACETAMOLO (AUROBINDO PHARMA SRL, TOWA PHARMACEUTICAL SPA)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 20 o 30 cpr	OTC	PARACETAMOLO (MEDREG S.R.O)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 20 cpr	SOP	PARACETAMOLO (NOVA ARGENTIA SRL, ZETA FARMACEUTICI SPA)
	Compresse 1000 mg (apap); conf. 16 cpr o 12 cpr eff. o 24 cpr	RR	TACHIPIRINA (ANGELINI SPA)
	Compresse 500 mg (apap); conf. 24 o 30 cpr	SOP	TACHIPIRINA (ANGELINI SPA)
	Sciroppo 120 mg/5ml (apap); flac. 120 ml	SOP	TACHIPIRINA SCIROPPO (ANGELINI SPA) TACHIPIRINAKID (ANGELINI SPA)
	Gocce orali 100 mg/ml (apap); flac. 100 ml	SOP	TACHIPIRINA GOCCE ORALI (ANGELINI SPA)
	Granulato orosolubile 1000 mg (apap); conf. 10 bustine	RR	TACHIPIRINA OROS. (ANGELINI SPA)
	Granulato orosolubile 500 mg (apap); conf. 12 bustine	SOP	TACHIPIRINA OROS. (ANGELINI SPA)
	Granulato orosolubile 250 mg (apap); conf. 10 bustine	SOP	TACHIPIRINA OROS. (ANGELINI SPA)
	Compresse dispersibili 250 mg (apap); conf. 12 cpr	SOP	TACHIPIRINA FLASHTAB (ANGELINI SPA)
	Compresse dispersibili 500 mg (apap); conf. 16 cpr	OTC	TACHIPIRINA FLASHTAB (ANGELINI SPA)
Paracetamolo *Clorfenamina*	Sciroppo 2,4 g (apap) + 0,015 g (clor) / 100 mL; flac. 120 mL	RR	BABY RINOLO CM (Bruno Farmaceutici)
	Compressa 500 mg (apap) / 4 mg (clor); conf. 16 cpr	OTC	EFFERALGAN INFLUENZA E RAFFREDDORE (Upsa)
	Compressa riv 300 mg (apap) / 2 mg (clor); conf. 20 cpr	OTC	ZERINOL (ZENTIVA ITALIA SRL)

Paracetamolo *Pseudoefedrina*	Compressa (eff) 500 mg (apap) / 60 mg (psef); conf. 8 cpr	OTC	EFFERALGAN FEBBRE E CONGESTIONE NASALE (Upsa)
	Compressa (eff) 500 mg (apap) / 60 mg (psef); conf. 16 cpr	RR	EFFERALGAN FEBBRE E CONGESTIONE NASALE (Upsa)
	Granulato orale 500 mg (apap) / 60 mg (psef) bustina 1,5 g; conf. 10 bustine	OTC	EFFERALGAN FEBBRE E CONGESTIONE NASALE (Upsa)
	Granulato per soluzione orale 500 mg (apap)+ 60 mg (pseudo); conf. 8 bustine	OTC	FLUIMUCIL INFLUENZA E RAFFREDDORE (Zambon)
	Compresse eff 500 mg (apap)+ 60 mg (pseudo); conf. 10 cpr	OTC	TACHIFLUACTIV INFLUENZA E RAFFREDDORE (ANGELINI SPA)
	Granulato per soluzione orale 500 mg (apap)+ 60 mg (pseudo); conf. 10 bustine	OTC	VIVINDUO FEBBRE CONG NASALE
Paracetamolo *Pseudoefedrina Triprolidina*	Compressa 2,5 mg (trip) / 60 mg (psef) / 300 mg (apap); conf. 12 cpr	OTC	ACTIGRIP (Kenvue Italia)
Paracetamolo *Pseudoefedrina Difenidramina*	Compressa bianca 60 mg (psef) / 500 mg (apap) + Compressa azzurra 25 mg (dif) / 500 mg (apap); conf. 12 cpr bianche + 4 cpr azzurre	OTC	ACTIGRIP GIORNO E NOTTE (Kenvue Italia) VICKSFLU GIORNO E NOTTE (PROCTER GAMBLE SRL)
Paracetamolo *Guaifenesina Fenilefrina*	Polvere per soluzione orale 500 mg (apap) / 200 mg (gua) / 10 mg (fen) bustina 4,4 g; conf. 5, 6, 10 bustine	OTC	BRONCHENOLO TOSSE, INFLUENZA E RAFFREDDORE (Perrigo Italia) VICKS FLU TRIPLA AZIONE (PROCTER GAMBLE SRL)
Paracetamolo *Ac. acetilsalicilico*	Compressa 300 mg (ac. acetil) / 200 mg (apap); conf. 12 cpr	OTC	ALGOPIRINA (So.Se.Pharm)
Paracetamolo *Ac. acetilsalicilico Caffeina*	Compressa 275 mg (ac. ac) / 25 mg (caf) / 175 mg (apa); conf. 10 cpr	OTC	ANTIREUMINA (Teofarma)
Paracetamolo *Joscina/scopolamina*	Compressa 500 mg (apap) / 10 mg (jos); conf. 20 cpr	OTC	BUSCOPAN COMPOSITUM (Opella Healthcare Italy)
Paracetamolo *Codeina*	Compressa (eff/div) 500 mg (apap) / 30 mg (cod); conf. 16 cpr	RNR (IIIbis)	CODAMOL (Abiogen Pharma)
Paracetamolo *Ossicodone*	Compressa (eff/riv) 325 mg (apap) / 5 o 10 o 20 mg (oss); conf. 28 cpr	RNR (IIIbis)	DEPALGOS (Molteni)
Paracetamolo *Fenilefrina*	Granulato 600 mg (apap)+10 mg (fen); conf. 10 bustine	OTC	FLUIBRON INFLUENZA E RAFFREDDORE (CHIESI ITALIA SPA) TACHIFLUTASK (ANGELINI PHARMA ITALIA SPA)

	Polvere per soluzione orale 500 mg (apap)+12,2 mg (fen); conf. 6 o 10 o 20 bustine	OTC	LLOYFLU (SANDOZ SPA)
Paracetamolo *Ac. Ascorbico Propifenazone*	Compresse 300 mg (apap)+150 mg (prop)+150 mg (ac.asc); con. 8 cpr	OTC	INFLUVIT (RECORDATI SPA)
Paracetamolo *Tramadolo*	Compresse riv 325 (apap)+37,5 mg (tram); conf 20 cpr	RNR (III bis)	KOLIBRI (ALFASIGMA SPA)
	Compressa (eff/riv) 325 mg (apap) + 37,5 mg (tram); conf. 20 cpr	RNR (III bis)	PATROL (ALFASIGMA SPA) TRAMADOLO PAR (ARISTO PHARMA GMBH, AUROBINDO PHARMA ITALIA SRL, KRKA FARMACEUTICI MILANO SRL)
Paracetamolo *Propifenazone Caffeina*	Compresse riv 200 mg (apap)+125 mg (prop)+25 mg (caf); conf. 8 cpr	OTC	NEO-OPTALIDON (PERRIGO ITALIA SRL)
	Compresse 250 mg (apap) + 150 mg (prop) + 25 mg (caff)	OTC	SARIDON (BAYER SPA)
Paracetamolo *Codeina*	Compresse 500 mg (apap)+30 mg (cod); conf. 16 cpr	RNR (IIIbis)	PARACETAMOLO + CODEINA (ALTER, ANGELINI, DOC, MYLAN, TOWA PHARMACEUTICAL SPA))
	Compresse riv/eff 500 mg (apap)+30 mg (cod); conf. 16 cpr	RNR (IIIbis)	TACHIDOL (ANGELINI SPA) ZEUSEFF (OMIKRON ITALIA SRL)
	Granulato effervescente 500 mg (apap)+30 mg (cod); conf. 10 bustine	RNR (IIIbis)	TACHIDOL (ANGELINI SPA)
Paracetamolo *Ibuprofene*	Compresse riv 500 mg (apap)+200 mg (ibu); conf. 20 cpr	RR	TABUMOL (SANDOZ SPA)
	Compresse riv 500 mg (apap)+150 mg (ibu); conf. 16 cpr	SOP	TACHIFENE (ANGELINI SPA)
	Polvere per soluzione orale 1000 mg (apap)+300 mg (ibu); conf. 16 bustine	RR	TACHIFENE OS (ANGELINI SPA)
	Sospensione orale 32 mg/ml (apap) + 9,6 mg/ml (ibu); conf. Flac. 100 ml	RR	TACHIFENEKID OS (ANGELINI SPA)
Paracetamolo *Caffeina*	Granulato eff. 1000 mg (apap)+ 130 mg (caff); conf. 16 bustine	RR	TACHICAF (ANGELINI SPA)

Paracetamolo *Ac. Ascorbico* *Fenilefrina*	Polvere per soluzione orale gusto arancia, limone, menta, 600 mg (apap)+40 mg (ac.asc.)+10 mg (fen); conf. 10 bustine e Polvere per soluzione orale gusto limone e menta, 600 mg (apap)+40 mg (ac.asc.)+10 mg (fen); conf. 16 bustine	OTC	TACHIFLUDEC (ANGELINI PHARMA ITALIA SPA)
Paracetamolo *Tiocolchicoside*	Compresse 500 mg (apap)+2 mg (tio); conf. 30 cpr	RR	TYOMOL (BRUNO FARMACEUTICI SPA)
Paracetamolo *Doxilamina* *Destrometorfano*	Sciroppo 20 mg/ml (apap)+ 0,5 mg/ml (destro)+ 0,25 mg/ml (dox); flac. 90ml o 180 ml	SOP	VICKS MEDINAIT SCIR (PROCTER GAMBLE SRL)
Paracetamolo Clorfenamina Sodio ascorbato	Compresse eff. 300 mg (apap)+2 mg (clor)+ 280 mg (sodio); conf. 12 o 20 cpr	OTC	ZERINOLFLU (ZENTIVA ITALIA SRL)

Legenda: SOP = ricetta non richiesta art. 96 d.l.vo 219/06; OTC = libera vendita art. 96 d.l.vo 219/06; RR = ricetta ripetibile 10 volte in 6 mesi art. 88 d.l.vo 219/06; RNR = ricetta non ripetibile art. 89 d.l.vo 219/06 (ex senza formalismi); IIIbis = medicinale incluso in all. IIIbis, prescrizione semplificata in terapia del dolore (L.12/01 e s.m.i.); OSP – uso ospedaliero vietata la vendita al pubblico art. 92 d.l.vo 219/06, art. 1 det. AIFA 13/1/10

RETTALI

Principio attivo (singolo/associazione)	Formulazione / dosaggio / confezionamento	Regime di dispensazione	Nome commerciale / produttore
Paracetamolo	Supposta 80, 150 o 300 mg; conf. 10 supposte	SOP	EFFERALGAN (Upsa)
	Supposta 125 mg; conf. 10 supposte	SOP	ACETAMOL Prima Infanzia (Abiogen Pharma)
	Supposta 250 mg; conf. 10 supposte	SOP	ACETAMOL Bambini (Abiogen Pharma)
	Supposta 500 mg; conf. 10 supposte	SOP	ACETAMOL (Abiogen Pharma)
	Supposta 1000 mg; conf. 10 supposte	SOP	ACETAMOL Adulti (Abiogen Pharma)
	Supposta ad 1000 mg; conf. 10 supposte	SOP	TACHIPIRINA AD SUPP (ANGELINI SPA)
	Supposta BB 500 mg; conf. 10 o 20 supposte	SOP	TACHIPIRINA BB SUPP (ANGELINI SPA)
	Supposta BB 250 mg; conf. 10 o 20 supposte	SOP	TACHIPIRINA SUPP (ANGELINI SPA)

	Supposta neonati 125 mg; conf. 10 o 20 supposte	SOP	TACHIPIRINA PR. INF. (ANGELINI SPA)
	Supposta neonati 62,5 mg; conf. 10 supposte	SOP	TACHIPIRINA NEO (ANGELINI SPA)
Paracetamolo *Joscina/scopolamina*	Supposta 800 mg (apap) / 10 mg (jos); conf. 6 supposte	OTC	BUSCOPAN COMPOSITUM (Opella Healthcare Italy)

EV

Principio attivo (singolo/associazione)	Formulazione / dosaggio / confezionamento	Regime di dispensazione	Nome commerciale / produttore
Paracetamolo	Soluzione per infusione 10 mg/ml (apap); flac. 50 o 100 ml 10 fiale	RNR	PARACETAMOLO (B.BRAUN MILANO SPA)
	Soluzione per infusione 10 mg/ml (apap); flac.10 ml 20 fiale	OSP	PARACETAMOLO (B.BRAUN MILANO SPA)
	Soluzone per infusione 10 mg/ml (apap); flac. 50 o 100 ml 25 fiale	OSP	PARACETAMOLO (BAXTER)
	Soluzione per infusione 10 mg/ml (apap); 12 fl 1 G	OSP	PARACETAMOLO (INDUSTRIA FARM.GALENICA SENESE)
	Soluzione per infusione 10 mg/ml (apap); 20 SA 100 ml	OSP	PARACETAMOLO (FRESENIUS KABI ITALIA SRL)
	Soluzione per infusione 10 mg/ml (apap); 30 fl. 100 ml	OSP	PARACETAMOLO (SALF SPA)
Paracetamolo *Ibuprofene*	Soluzione per infusion 10 mg/mL (apap) / 3 mg/mL (ibu); flac. 100 mL	OSP	COMBOGESIC (Ever Valinject)

CAPITOLO 2

N-ACETILCISTEINA (NAC)

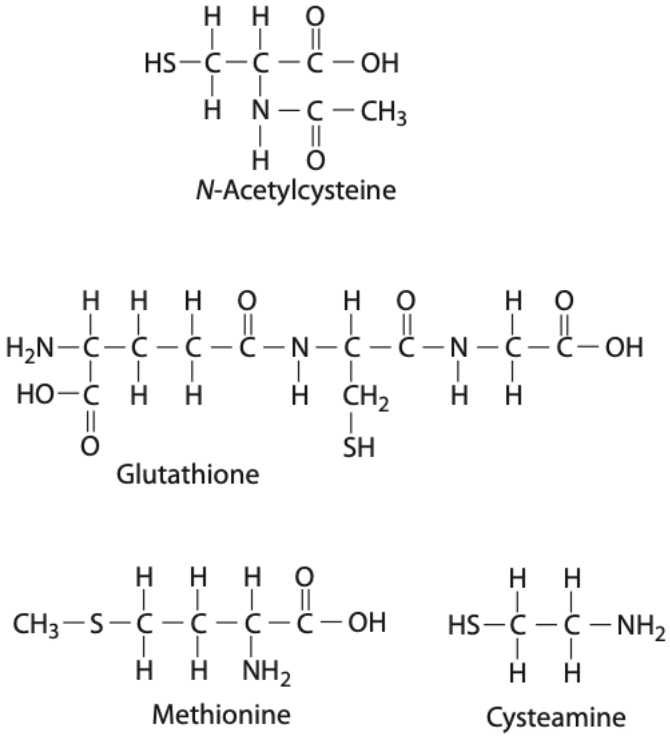


Figura n.3 N-acetilcisteina, Glutatione, Metionina, Cisteamina

La N-acetilcisteina (NAC; Fig 3) rappresenta il trattamento di riferimento nei pazienti con sovradosaggio di acetaminofene (APAP). Quando somministrata precocemente, è in grado di prevenire l'epatotossicità indotta da APAP; se invece somministrata dopo la comparsa del danno epatico, contribuisce a migliorare gli esiti clinici e a ridurre la mortalità.

La N-acetilcisteina sembra limitare l'epatotossicità indotta da altri xenobiotici che determinano deplezione di glutatione (GSH) e formazione di radicali liberi, tra cui, oltre al paracetamolo in sovradosaggio, i funghi contenenti ciclopeptidi, il tetracloruro di carbonio, il cloroformio, l'olio di pennyroyal, l'olio di chiodi di garofano e anche l'insufficienza epatica associata all'uso cronico di acido valproico.

Infine, la NAC trova impiego routinario nella gestione degli adulti con insufficienza epatica fulminante di origine non tossicologica. [229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238]

2.1 STORIA

Subito dopo la segnalazione del primo caso di epatotossicità da APAP, Mitchell JR descrisse il ruolo protettivo del GSH. [239] Nel 1974, Prescott L.[240] fu il primo a proporre l'impiego della NAC nel trattamento dell'intossicazione da APAP.

I primi studi sperimentali evidenziarono che la NAC era in grado di prevenire l'epatotossicità indotta da APAP nei modelli murini e che le vie di somministrazione orale (PO) ed endovenosa (IV) risultavano ugualmente efficaci quando il trattamento veniva avviato precocemente dopo l'ingestione. [241]

Nel corso degli anni '70, diversi gruppi di ricerca condussero studi clinici sull'uomo utilizzando NAC sia per via orale sia endovenosa. [240, 242, 243]

La *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti ne approvò l'uso orale nel 1985 e quello endovenoso nel 2004; nel 2016 venne inoltre approvata una formulazione orale in compresse effervescenti.

2.2 FARMACOLOGIA

2.2.1 Chimica

La N-acetilcisteina (Fig. 3) è un composto caratterizzato dalla presenza di un gruppo tiolico (R-SH), in grado di aumentare le concentrazioni intracellulari di cisteina attraverso la sua deacetilazione a cisteina e mediante il rilascio di cisteina legata a proteine intracellulari e alle membrane cellulari. [244]

Gli amminoacidi cisteina, glicina e glutammato partecipano alla sintesi del glutatione (GSH), principale antiossidante intracellulare.

2.2.2 Composti correlati alla NAC

Cisteamina, metionina e NAC, tutti precursori o sostituti del GSH, sono stati impiegati con successo nella prevenzione dell'epatotossicità. Tuttavia, cisteamina e metionina sono associate a una maggiore incidenza di effetti avversi rispetto alla NAC, mentre la metionina risulta meno efficace. Di conseguenza, la NAC si è affermata come trattamento di scelta. [245, 246, 247, 248]

Formulazioni come la NAC liposomiale e la NAC amide sono state studiate in modelli animali e sono attualmente in fase di sviluppo con l'obiettivo di migliorare la distribuzione intracellulare della NAC e ridurne gli effetti avversi. [249, 250, 251]

La N-acetilcisteina amide è una variante della NAC in cui il gruppo carbossilico è sostituito da un gruppo ammidico.

2.2.3 Meccanismo d'azione

La N-acetilcisteina (NAC) svolge diversi ruoli distinti nel trattamento dell'intossicazione da APAP. Concettualmente, è utile considerare la NAC come una molecola che svolge tre ruoli distinti. Durante le fasi precoci successive all'ingestione, quando l'APAP viene metabolizzato a N-acetilbenzochinoneimina (NAPQI), la NAC previene la tossicità limitando la formazione di NAPQI e aumentando la capacità di detossificare il NAPQI già formato. Dopo che l'epatotossicità è divenuta evidente, la NAC riduce la tossicità attraverso diversi meccanismi aspecifici, tra cui la rimozione dei radicali liberi, l'aumento dell'apporto di ossigeno, l'incremento della produzione mitocondriale di adenosina trifosfato (ATP), effetti antiossidanti e l'alterazione del tono microvascolare. Nella insufficienza epatica fulminante, la NAC tratta la tossicità attraverso meccanismi aspecifici che preservano la funzione multiorgano (Antidotes in Depth: A3).

La N-acetilcisteina previene efficacemente l'epatotossicità indotta da APAP se viene somministrata prima che le riserve di glutatione (GSH) si riducano al 30% del normale. Questo livello di deplezione si verifica approssimativamente da 6 a 8 ore dopo un'ingestione tossica di APAP. [242, 252] In questo ruolo preventivo, la NAC agisce principalmente come precursore per la sintesi del GSH. [253] La N-acetilcisteina previene inoltre la tossicità agendo come sostituto del GSH, [254] combinandosi con il NAPQI ed essendo convertita in cisteina e coniugati mercaptati. [126, 255] La disponibilità di cisteina rappresenta il fattore limitante nella sintesi del GSH, e la NAC è efficace nel ripristinare le ridotte riserve sia di cisteina sia di GSH. In questo modo, la concentrazione di NAC ([NAC]) presenta una relazione diretta con la quantità di NAPQI detossificato e, pertanto, concentrazioni più elevate di NAPQI ([NAPQI]) - e presumibilmente di APAP ([APAP])-richiedono concentrazioni più elevate di NAC ([NAC]). La NAC fornisce inoltre cisteina come substrato per la solfatazione,[256] consentendo un minor metabolismo ossidativo a NAPQI. Ulteriori meccanismi minori della NAC nella prevenzione dell'epatotossicità includono il suo ruolo come sostituto intracellulare del GSH mediante legame diretto con il NAPQI [257] e il potenziamento della riduzione del NAPQI ad APAP. [258, 259]

Ognuno di questi meccanismi preventivi deve essere attivo precocemente e nessuno risulta utile dopo che il NAPQI ha già avviato il danno cellulare. È necessario del tempo per saturare il metabolismo non tossico, formare quantità eccessive di NAPQI, esaurire il GSH e superare la capacità di produzione del GSH; esiste quindi una finestra temporale dopo l'esposizione a un sovradosaggio di APAP durante la quale la NAC può essere iniziata prima dell'insorgenza del danno epatico senza alcuna perdita di efficacia. Sulla base di ampi studi clinici, l'efficacia della NAC è quasi completa purché venga iniziata entro 8 ore da un sovradosaggio acuto. 260, 171, 261, 176]

Tuttavia, la relazione tra il tempo di somministrazione della NAC e il rischio di epatotossicità rappresenta una variabile continua. Il rischio di epatotossicità inizia ad aumentare dopo 6 ore nei pazienti con

concentrazioni di APAP ([APAP]) superiori a 600 mcg/mL ed è più vicino alle 8 ore nei pazienti con concentrazioni di APAP appena superiori alla linea di trattamento. [171, 262] Per questo motivo, la terapia con NAC dovrebbe essere iniziata il prima possibile dopo le 4 ore dall'ingestione e non ritardata oltre le 8 ore.

Dopo che il NAPQI si lega covalentemente agli epatociti e ad altri tessuti,[252] la NAC modula la successiva cascata di eventi infiammatori in vari modi.[130, 263] La N-acetilcisteina può agire direttamente come antiossidante oppure come precursore del GSH.[264] Il glutatione protegge le cellule dai composti elettrofili agendo sia come agente riducente sia come antiossidante. Diverse osservazioni dimostrano l'efficacia della NAC attraverso altri meccanismi d'azione anche dopo la formazione e il legame del NAPQI. La N-acetilcisteina infatti inverte l'ossidazione del NAPQI in un modello in vitro di epatociti umani [107] e, anche dopo l'inizio del danno cellulare, riduce il danno agli epatociti. [265]

La N-acetilcisteina migliora l'apporto [266, 130, 267, 268, 217] e l'utilizzazione dell'ossigeno negli organi extraepatici, come cervello, cuore e rene, probabilmente migliorando il flusso ematico nel microcircolo, sebbene il meccanismo esatto non sia chiaro. Inoltre, la NAC aumenta la produzione mitocondriale epatica di ATP nei topi [269] e dimostra un'azione soppressiva su macrofagi, neutrofili, adesione leucocita-endotelio e citochine.[232] Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato che, anche dopo l'evidenza di insufficienza epatica fulminante, la NAC per via endovenosa riduceva la necessità di vasopressori e l'incidenza di edema cerebrale e morte. [131]

Sia attraverso effetti antiossidanti aspecifici, sia mediante l'aumento dell'apporto e dell'utilizzazione di ossigeno, il potenziamento delle riserve di GSH e della produzione mitocondriale di ATP, oppure tramite il ruolo nella modulazione del tono microvascolare, [266, 270, 271, 269, 267, 268, 217] la N-acetilcisteina migliora la funzione di diversi organi coinvolti nell'insufficienza multisistemica. [266, 272] Infatti, la NAC preserva il flusso ematico e la perfusione cerebrale nel contesto dell'edema cerebrale [273] in modo più efficace rispetto alle terapie tradizionali, come mannitolo e iperventilazione, che possono produrre effetti avversi dannosi.

Sebbene la NAC abbia un ruolo definito nella prevenzione e nel trattamento del danno epatico indotto da APAP, il suo ruolo nel trattamento dell'insufficienza renale acuta (AKI) indotta da APAP è meno chiaro. Quando utilizzata precocemente dopo l'ingestione negli animali, la NAC produce una lieve riduzione del danno renale. [274,275] Nelle revisioni retrospettive dei dati umani, la NAC ha scarso effetto sul danno renale [68] ma non sembra essere dannosa. [160] Tuttavia, sono disponibili pochi dati per raccomandare la terapia con NAC nel trattamento dell'AKI isolata o dopo la risoluzione del danno epatico.

2.2.4 Farmacocinetica e farmacodinamica

Nel plasma, la NAC è presente sia in forma ridotta sia ossidata, libera oppure legata a proteine plasmatiche o ad altri tioli e gruppi -SH, con conseguente formazione di disolfuri misti, come il complesso NAC–cisteina. [276]

La NAC presenta un volume di distribuzione relativamente ridotto (0,5 L/kg) e un legame proteico pari all'83%.

Il metabolismo della NAC porta alla formazione di numerosi composti contenenti zolfo, tra cui cisteina, glutatione (GSH), metionina, cistina e vari disolfuri, oltre a coniugati di composti elettrofili non misurati routinariamente. [277, 276] Per tali ragioni, lo studio della farmacodinamica della NAC risulta complesso. A ciò si aggiunge la difficoltà legata alla distinzione tra NAC totale e frazione libera nelle determinazioni farmacocinetiche. [276]

2.2.5 Farmacocinetica della N-acetilcisteina orale

La NAC somministrata per via orale è rapidamente assorbita, ma presenta una bassa biodisponibilità (10%–30%) a causa di un marcato metabolismo di primo passaggio. [276, 277] Il tempo medio al raggiungimento della concentrazione sierica di picco è di 1,4 ± 0,7 ore, mentre l'emivita media di eliminazione è di 2,5 ± 0,6 ore e aumenta in modo lineare con la dose fino a 3.200 mg/m²/die somministrati come dose singola giornaliera.

Le concentrazioni sieriche mostrano un'ampia variabilità interindividuale, fino a un ordine di grandezza. [277]

La somministrazione cronica determina una riduzione della concentrazione plasmatica massima (Cmax), che passa da 8,9 mg/L (55 µmol/L) dopo 1 mese a 5,1 mg/L (31 µmol/L) dopo 6 mesi. [277]

Dati in vitro [278, 279, 280] e in vivo [186, 281, 282, 283], talvolta discordanti, relativi alla somministrazione concomitante di NAC orale e carbone attivo indicano che la biodisponibilità della NAC può risultare ridotta oppure invariata. Tuttavia, tale interazione è di scarsa rilevanza clinica, e la NAC, sia orale sia endovenosa, può essere somministrata senza particolari precauzioni in presenza di carbone attivo.

La formulazione effervescente della NAC, una volta disciolta in acqua, presenta un tempo medio al picco sierico di circa 1,8 ore, con valori di concentrazione massima e area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) sovrapponibili a quelli di una dose equivalente in soluzione orale. [284, 285]

2.2.6 Farmacocinetica della N-acetilcisteina endovenosa

Quando viene considerata esclusivamente la frazione libera, la somministrazione endovenosa di 600 mg di NAC in volontari sani determina una concentrazione sierica massima (Cmax) pari a 49 mg/L (300 µmol/L), con un'emivita di 2,27 ore, rispetto a una Cmax di 2,6 mg/L (16 µmol/L) osservata dopo somministrazione orale della stessa dose. [286]

Dopo una dose di carico endovenosa di 150 mg/kg infusa in 15 minuti, le concentrazioni sieriche raggiungono approssimativamente 500 mg/L (3.075 µmol/L). [276]

Con il protocollo endovenoso standard, una concentrazione allo steady-state di circa 35 mg/L (intervallo 10–90 mg/L) viene raggiunta in circa 12 ore. [276]

Esistono tuttavia protocolli alternativi con differenti profili farmacocinetici: in generale, dosi di carico somministrate più lentamente determinano picchi plasmatici inferiori [287, 288], mentre protocolli più brevi (ad esempio di 12 ore) [289] comportano concentrazioni di NAC più basse a 20 ore rispetto a protocolli di durata maggiore. [290] Circa il 30% della NAC viene eliminato per via renale.

Nel circolo ematico, la NAC somministrata per via orale ed endovenosa presenta un'emivita simile (2–2,5 ore), che risulta tuttavia aumentata in presenza di grave insufficienza epatica o malattia renale terminale, a causa della riduzione della clearance. [291, 292]

2.3 RUOLO NELLA TOSSICITÀ DA ACETAMINOFENE

Nel contesto di sovradosaggio acuto, il trattamento con NAC deve essere avviato qualora la concentrazione sierica di APAP si collochi sulla o al di sopra della linea di trattamento del nomogramma di Rumack-Matthew, oppure quando l'anamnesi suggerisca un'ingestione acuta pari o superiore a 150 mg/kg e i risultati degli esami ematochimici non siano disponibili entro 8 ore dall'ingestione.

Nei pazienti con assunzione cronica di APAP, l'inizio della terapia con NAC è indicato in presenza di valori di aspartato aminotransferasi (AST) superiori alla norma oppure quando la concentrazione di APAP risulti più elevata rispetto a quanto atteso in relazione alla dose assunta e al tempo trascorso.

La NAC per via endovenosa è approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento di esposizioni potenzialmente epatotossiche se somministrata entro 8–10 ore dall'ingestione.

Sia la formulazione orale liquida sia quella orale effervescente più recente sono approvate per l'impiego in un protocollo terapeutico della durata di 72 ore nel trattamento della tossicità da APAP. [284]

2.4 Somministrazione di NAC a scopo antidotico

L'esperienza clinica e i dati di letteratura suggeriscono che l'impiego antidotico di NAC per via orale (OS) sia molto raro. A scopo antidotico, si ritiene preferibile l'impiego della formulazione endovenosa (EV) di NAC. [293]

La posologia EV comunemente utilizzata nella pratica clinica è la seguente:

- dose di carico: 150 mg/Kg in 90 min
- dose di mantenimento: 300 mg/Kg nelle 24 ore

Il trattamento può durare più giorni in relazione all'andamento clinico dell'intossicazione. Sono possibili altri schemi posologici, da valutare con lo specialista tossicologo. [294]

Per quanto riguarda la sicurezza, nausea e vomito si osservano fino al 20% dei pazienti trattati con NAC orale, rispetto a circa il 7% con il protocollo EV standard. [295] Diarrea e cefalea sono frequenti, ma non vi sono evidenze solide di complicanze gravi associate alla NAC PO; rash cutanei ed eventi insoliti sono rari.

La NAC EV, invece, è associata a un'incidenza di reazioni anafilattoidi compresa tra il 14% e il 18%, [289, 260] sebbene studi retrospettivi riportino valori inferiori (2%–6%). [296, 297, 298, 299]

Protocolli alternativi sembrano ridurre tali reazioni rispetto al regime tradizionale. [289, 287, 288]

Nella maggior parte dei casi, le manifestazioni sono lievi (rash, flushing, nausea, vomito), [289, 260, 300, 301] mentre forme gravi si verificano in circa l'1% dei pazienti [289, 260, 302] e, raramente, possono evolvere in ipotensione o morte. [303, 304, 305, 306, 307]

Le reazioni anafilattoidi sono correlate sia alla dose sia alla concentrazione della NAC e derivano da un rilascio di istamina non mediato da IgE da parte di mastociti e cellule mononucleate. [308] L'acetaminofene esercita un effetto inibitorio su tale rilascio; di conseguenza, concentrazioni più elevate di APAP al momento della somministrazione della NAC si associano a un rischio minore di reazioni anafilattoidi. [308, 309, 310] Strategie quali la diluizione della soluzione e la riduzione della velocità di infusione hanno dimostrato una diminuzione dell'incidenza di tali eventi. [186, 296, 297, 260, 299]

I dati sull'infusione iniziale sono eterogenei: il prolungamento della dose di carico da 15 a 60 minuti non ha ridotto significativamente il tasso di reazioni (dal 18% al 14%), [260] mentre un regime con dose inferiore (100 mg/kg) e infusione più lenta (2 ore) ha determinato una riduzione significativa (dal 31% al 5%).[289]

Le reazioni lievi, come il rash, generalmente non richiedono trattamento, raramente recidivano e non controindicano la prosecuzione della terapia.[311, 176, 312] Anche manifestazioni più rilevanti, quali orticaria, angioedema o sintomi respiratori, sono di norma gestibili e consentono la successiva ripresa della NAC con basso rischio di recidiva. [311, 313, 312] Tuttavia, nonostante un profilo complessivamente sicuro, la NAC EV presenta un rischio maggiore rispetto alla NAC PO, legato alla

possibilità di reazioni anafilattoidi gravi, errori di dosaggio e interruzioni o ritardi terapeutici. [289, 314, 306, 307]

Il regime EV tradizionale prevede un complesso sistema a tre sacche, associato a un tasso di errore fino al 33%, inclusa un'interruzione della terapia superiore a 1 ora nel 19% dei casi. [314]

Ulteriori criticità riguardano il dosaggio nei bambini piccoli e negli adulti obesi. Nei primi, l'utilizzo di volumi fissi può comportare una somministrazione eccessiva di liquidi ipotonici, con rischio di iponatriemia e convulsioni; negli adulti obesi, concentrazioni elevate di NAC possono aumentare il rischio di reazioni anafilattoidi. Per questo motivo sono state sviluppate strategie alternative, come concentrazioni standardizzate nei bambini e un limite massimo di peso (100 kg) negli adulti. [315, 316, 296, 317]

I principali limiti della NAC orale sono rappresentati dall'elevata incidenza di vomito e dal rischio che questo ritardi l'inizio della terapia, con conseguente aumento del rischio di epatotossicità. [318, 147]

La via EV, associata a minore incidenza di vomito, può ridurre il ricorso ad antiemetici, i quali sono correlati ad alterazioni dello stato mentale e a un maggiore incremento delle transaminasi. [289] Tuttavia, la NAC orale presenta un assorbimento leggermente più lento (ritardo fino a 1 ora) e risulta difficilmente somministrabile nei pazienti con alterazione dello stato di coscienza, per il rischio di aspirazione, rendendo in questi casi preferibile la via EV. [319]

Un possibile vantaggio teorico della somministrazione orale nelle fasi iniziali è rappresentato dal passaggio attraverso la circolazione portale, che potrebbe determinare concentrazioni epatiche più elevate di NAC. La marcata clearance di primo passaggio comporta infatti concentrazioni sistemiche inferiori rispetto alla via EV, suggerendo un maggiore uptake epatico. [286, 319] Al contrario, concentrazioni plasmatiche più elevate ottenute con la via EV possono risultare vantaggiose quando il bersaglio non è esclusivamente epatico, come nei casi di insufficienza epatica associata a edema cerebrale o in gravidanza.

Le valutazioni economiche disponibili mostrano risultati non univoci sul confronto dei costi tra le due modalità di somministrazione. [320, 321, 322] Ciò nonostante, il fattore di spesa predominante resta la durata della degenza ospedaliera. Va inoltre considerato che molti studi non rispecchiano la pratica clinica attuale, nella quale i trattamenti orali sono spesso più brevi rispetto alle tradizionali 72 ore. [323, 324]

Prima della disponibilità della formulazione endovenosa negli Stati Uniti, la NAC orale veniva occasionalmente somministrata per via EV, con un profilo di sicurezza favorevole e senza evidenze di complicanze infettive o febbrili. [325, 297,299] Sebbene tale pratica non sia attualmente raccomandata, essa è stata storicamente utilizzata con successo in situazioni in cui la formulazione EV non era disponibile e il paziente presentava vomito intrattabile o insufficienza epatica fulminante da APAP. [326]

2.4.1 Indicazioni specifiche per la N-acetilcisteina endovenosa

Oltre alle considerazioni relative a costo, durata della terapia, sicurezza e facilità di utilizzo, vi sono tre condizioni nelle quali le evidenze disponibili suggeriscono una preferenza per la somministrazione endovenosa (EV) della NAC rispetto a quella orale (PO): (1) insufficienza epatica fulminante, (2) impossibilità a tollerare la NAC per via orale e (3) intossicazione da APAP in gravidanza.

Sebbene tali indicazioni richiedano ulteriori conferme, risultano complessivamente supportate dai dati attualmente disponibili.

L'insufficienza epatica fulminante rappresenta una delle principali indicazioni all'impiego della NAC EV. [131] La via endovenosa è infatti l'unica ad essere stata studiata in questo contesto; sebbene la somministrazione orale possa teoricamente essere efficace, essa non è stata valutata in modo sistematico. Inoltre, l'ipotesi che parte del beneficio della NAC nell'insufficienza epatica sia mediato da effetti extraepatici supporta ulteriormente la preferenza per la via EV, che determina concentrazioni sieriche più elevate e, presumibilmente, una maggiore distribuzione del farmaco agli organi critici.[270] Infine, la presenza frequente di sanguinamento gastrointestinale, l'impiego di lattulosio e altri fattori clinici rendono la somministrazione endovenosa più pratica.

Tra le indicazioni comuni alla NAC EV rientrano anche i pazienti con concentrazioni molto elevate di APAP che si avvicinano o hanno superato le 6–8 ore dall'ingestione, nonché i soggetti che non riescono a tollerare la NAC orale nonostante un adeguato tentativo di controllo del vomito mediante terapia antiemetica. In questi casi, la via EV è raccomandata per evitare ritardi terapeutici e la conseguente riduzione dell'efficacia, anche in assenza di prove definitive che il vomito persistente comprometta significativamente l'assorbimento della NAC.

L'indicazione più dibattuta riguarda l'impiego della NAC EV in gravidanza. La somministrazione endovenosa alla madre presenta il vantaggio teorico di una maggiore esposizione fetale rispetto alla via orale, poiché bypassa il metabolismo di primo passaggio e determina concentrazioni sieriche materne più elevate, potenzialmente trasferite al feto. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che il passaggio placentare della NAC sia limitato. [327 ,328]

D'altra parte, una serie di casi ha evidenziato che le concentrazioni di NAC nel sangue del cordone ombelicale o nel sangue neonatale, dopo somministrazione materna orale, risultano sovrapponibili a quelle osservate nei pazienti trattati per via orale. [329]

È importante sottolineare che concentrazioni sieriche simili non costituiscono necessariamente una prova di adeguata efficacia terapeutica. A differenza dei neonati studiati, nei pazienti trattati con NAC orale si verifica un'ampia captazione epatica di primo passaggio prima che il farmaco raggiunga il compartimento sierico in cui viene misurato. [286, 319] Rimane pertanto incerto se le concentrazioni sieriche osservate nei neonati riflettano una distribuzione epatica clinicamente significativa della NAC.

2.5 SICUREZZA E EVENTI AVVERSI

La NAC in formulazione liquida o effervescente è comunemente associata a nausea, vomito, flatulenza, diarrea, reflusso gastroesofageo e alterazioni del gusto; l'orticaria generalizzata è un evento raro. Le reazioni anafilattoidi generalizzate, descritte in seguito a somministrazione endovenosa, non si osservano con la somministrazione orale e risultano correlate alla velocità di infusione, alla concentrazione o a elevate concentrazioni sieriche di NAC. [330, 305, 289, 331, 332]

Nonostante la via endovenosa garantisca la somministrazione del farmaco, reazioni anafilattoidi correlate alla velocità si verificano nel 14%–18% dei pazienti [289, 260, 288] e possono determinare l'interruzione dell'infusione fino a un terzo dei casi. [289, 314, 333] La maggior parte di tali reazioni è di entità lieve (circa 6%) o moderata (circa 10%) e si manifesta con sintomi cutanei, nausea e vomito; eventi più gravi, quali broncospasmo, ipotensione e angioedema, sono rari (circa 1%).[289, 287]

L'incidenza delle reazioni anafilattoidi è maggiore nei pazienti con basse concentrazioni di APAP (circa 25% se <150 mcg/mL) rispetto a quelli con livelli più elevati (circa 3% se >300 mcg/mL), per l'effetto dose-dipendente dell'APAP nel ridurre il rilascio di istamina da monociti e mastociti. [308, 309, 310]

In presenza di ipotensione, dispnea, sibili, flushing o eritema, l'infusione di NAC deve essere sospesa. Tuttavia, manifestazioni limitate a flushing ed eritema sono generalmente transitorie e consentono la prosecuzione della terapia con attento monitoraggio per eventuali segni sistemici. L'orticaria può essere trattata con difenidramina, adottando le stesse precauzioni. [311]

Sovradosaggi iatrogeni di NAC per via endovenosa sono stati associati a eventi gravi, tra cui ipotensione, emolisi, edema cerebrale, convulsioni e morte. [303, 304, 306, 332, 307]

Dopo la risoluzione della reazione, si raccomanda la ripresa cauta della NAC, a velocità di infusione ridotta e dopo un intervallo di circa un'ora, qualora la terapia sia ancora indicata. In caso di persistenza o peggioramento dei sintomi, è indicata la sospensione della via endovenosa e il passaggio alla somministrazione orale. [333]

La NAC endovenosa può determinare una riduzione dei fattori della coagulazione e un aumento del tempo di protrombina in volontari sani e in pazienti con sovradosaggio, anche in assenza di danno epatico. [225, 334, 313, 335]

Tale effetto compare entro la prima ora, si stabilizza dopo circa 16 ore di infusione continua e regredisce rapidamente alla sospensione del trattamento. [225] Gli incrementi dell'INR sono generalmente modesti (inferiori a 1,5–2,0), ma devono essere considerati nell'interpretazione clinica, poiché l'INR rappresenta un indicatore di gravità e un criterio per il trapianto epatico. Un INR inferiore a 2 in assenza di altri segni di epatotossicità è attribuibile alla NAC.

L'esperienza clinica con la formulazione effervescente della NAC nel trattamento della tossicità da APAP è ancora limitata. È stato segnalato un caso di edema della gola in un paziente che aveva assunto

direttamente una compressa effervescente senza previa dissoluzione. [336] Inoltre, pur non essendo stati documentati episodi di sovraccarico di liquidi o ipernatriemia, questa formulazione orale contiene un'elevata quantità di sodio (438 mg per compressa da 2,5 g), che può arrivare a circa 7 g nel primo giorno di trattamento in un paziente di 60 kg. Per questo motivo, si raccomanda cautela, evitando l'uso nei bambini piccoli e nei pazienti che necessitano di una dieta povera di sodio.

2.6 SICUREZZA IN GRAVIDANZA E NEI NEONATI

La tossicità da APAP non trattata rappresenta un rischio significativamente maggiore per il feto rispetto al trattamento con NAC. [337, 214] La N-acetilcisteina attraversa la placenta umana, determinando concentrazioni nel sangue del cordone ombelicale comparabili a quelle materne. [329]

Nel trattamento delle pazienti gravide con tossicità da APAP, la somministrazione endovenosa (EV) presenta il vantaggio di garantire un'adeguata esposizione fetale, grazie al superamento del metabolismo di primo passaggio. La NAC è classificata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come farmaco di categoria B in gravidanza. Secondo la classificazione della *Food and Drug Administration* (FDA), i farmaci di categoria B in gravidanza sono medicinali per i quali gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato rischi per il feto, ma non sono disponibili studi adeguati e controllati nelle donne in gravidanza; oppure studi sugli animali hanno mostrato effetti avversi, ma tali effetti non sono stati confermati in studi adeguati e controllati nelle donne gravide. Pertanto, i farmaci appartenenti a questa categoria sono considerati relativamente sicuri durante la gravidanza, sebbene il loro impiego debba comunque basarsi su una valutazione del rapporto rischio-beneficio. [400]

Le evidenze disponibili sulla gestione della tossicità neonatale da APAP sono limitate, [338,339, 216, 340] sebbene sia la NAC endovenosa sia quella orale siano state utilizzate in sicurezza. [341,338]

Nei neonati pretermine trattati con NAC EV non sono stati osservati eventi avversi;[341, 342, 343] tuttavia, l'emivita di eliminazione risulta prolungata (circa 11 ore rispetto a 5,6 ore negli adulti). In ambito neonatale, la via endovenosa è generalmente preferita, poiché assicura una somministrazione adeguata dell'antidoto ed è stata impiegata senza evidenze di tossicità significativa. [342, 343, 238]

2.7 TRATTAMENTO dell'intossicazione da paracetamolo

2.7.1 Decontaminazione gastrointestinale

La decontaminazione gastrointestinale è una procedura tossicologica mirata a rimuovere le sostanze tossiche non assorbite. Tale procedura viene eseguita in ambiente ospedaliero. Le tecniche utilizzate possono essere carbone attivo o lavanda gastrica.

Il carbone attivo è il metodo più utilizzato, viene somministrato per via orale o tramite sondino, lega a sé le tossine impedendone l'assorbimento da parte dell'organismo.

La somministrazione precoce di carbone vegetale attivo in polvere (CVA) dopo l'ingestione di APAP riduce la probabilità che la concentrazione sierica superi la linea di trattamento.[344,345] Sebbene l'efficacia sia maggiore se somministrato entro 1-2 ore, l'impiego dell'CVA è comunque ragionevole anche in fasi successive, in assenza di controindicazioni. [345, 346, 347]

Nel sovradosaggio da paracetamolo, la lavanda gastrica è una procedura di decontaminazione gastrointestinale finalizzata alla rimozione del contenuto gastrico prima che il farmaco venga completamente assorbito. La procedura consiste nell'introduzione di una sonda oro- o naso-gastrica nello stomaco, seguita da ripetuti lavaggi con soluzione fisiologica o acqua, allo scopo di eliminare il paracetamolo ancora presente nel lume gastrico e ridurne l'assorbimento sistemico.

Le evidenze disponibili indicano che l'efficacia della lavanda gastrica dipende strettamente dal tempo trascorso dall'ingestione, risultando potenzialmente utile solo se effettuata molto precocemente, generalmente entro 1–4 ore dal sovradosaggio. Tuttavia, gli studi più recenti mostrano che il carbone attivo possiede un miglior rapporto rischio-beneficio. [348]

2.7.2 Terapia di supporto

La terapia di supporto si basa principalmente sulla gestione del danno epatico, della lesione renale acuta (AKI) e delle altre manifestazioni sistemiche. Il trattamento di tali condizioni segue principi generali e non è specifico per l'APAP.

Il monitoraggio e la correzione dell'ipoglicemia rivestono un ruolo fondamentale, in quanto rappresenta una complicanza potenzialmente letale ma facilmente trattabile dell'insufficienza epatica.

In presenza di una quota residua di epatociti vitali, la somministrazione di vitamina K può determinare un miglioramento della coagulopatia; pertanto, una dose di prova è ragionevole sia nelle fasi iniziali del danno epatico sia durante il recupero.

L'impiego di plasma fresco congelato (FFP) e di concentrati del complesso protrombinico (PCC) deve essere riservato a indicazioni cliniche specifiche e non basato esclusivamente sui valori di tempo di protrombina (PT) o INR. L'emorragia è un evento relativamente raro nell'insufficienza epatica indotta da APAP, e la correzione della coagulopatia è generalmente indicata solo in presenza di sanguinamenti clinicamente significativi o in preparazione a procedure invasive.

Le misure di supporto per l'edema cerebrale, tra cui il raffreddamento, la somministrazione di soluzione salina ipertonica, l'elevazione del capo e il mantenimento di un'adeguata pressione di perfusione cerebrale, risultano tutte indicate.

2.7.3 DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

La N-acetilcisteina può essere somministrata per via endovenosa mediante protocolli la cui durata, storicamente, è stata variabile. I regimi più comunemente utilizzati includono infusioni endovenose di 12 o 21 ore. Tuttavia, il concetto di una durata terapeutica prefissata è oggi considerato superato.

In termini concettuali, la gestione terapeutica dovrebbe basarsi su tre principi: iniziare la NAC nei pazienti a rischio di tossicità, proseguirla finché tale rischio persiste o è presente epatotossicità, e sospenderla quando il rischio o la tossicità risultano risolti. Di conseguenza, nella pratica clinica attuale molte istituzioni adottano protocolli a durata variabile, guidati da indicatori clinici e laboratoristici piuttosto che da intervalli temporali prestabiliti. [295]

Il protocollo standard di somministrazione endovenosa della NAC prevede una dose di carico di 150 mg/kg (fino a un massimo di 15 g) diluita in 200 mL di soluzione glucosata al 5% (D5W) e infusa in 60 minuti. Segue una prima dose di mantenimento di 50 mg/kg (fino a 5 g) in 500 mL di D5W, infusa in 4 ore, e una seconda dose di mantenimento di 100 mg/kg (fino a 10 g) in 1.000 mL di D5W, infusa in 16 ore (6,25 mg/kg/h). [284, 289]

La posologia EV comunemente utilizzata nella pratica clinica è la seguente:

- dose di carico: 150 mg/Kg in 90 min
- dose di mantenimento: 300 mg/Kg nelle 24 ore

Il trattamento può durare più giorni in relazione all'andamento clinico dell'intossicazione. Sono possibili altri schemi posologici, da valutare con lo specialista tossicologo. [294]

Sono stati proposti diversi protocolli alternativi, compreso EV (48, 36 e 12 ore) ma nessuno è stato sufficientemente validato per un uso generalizzato. [289, 324, 349, 350, 288, 351]

Alcuni regimi, come il protocollo SNAP (100 mg/kg in 2 ore seguiti da 200 mg/kg in 10 ore), mirano a ridurre il picco di concentrazione della NAC e l'incidenza di reazioni anafilattoidi. [289] In studi controllati, tale protocollo ha ridotto significativamente le reazioni gravi senza evidenti differenze nei tassi di epatotossicità rispetto al regime standard.

Altri schemi (ad esempio 200 mg/kg in 4 ore seguiti da 100 mg/kg in 16 ore) hanno mostrato una riduzione delle reazioni anafilattoidi senza differenze negli esiti epatici, mentre protocolli con somministrazione iniziale variabile hanno evidenziato un rischio di sovratrattamento. [289, 287, 288] Tuttavia, l'efficacia comparativa di tali regimi rispetto allo schema standard non è stata definitivamente dimostrata.

Dal punto di vista concettuale, la terapia con NAC dovrebbe essere avviata nei pazienti a rischio, proseguita finché tale rischio persiste e sospesa quando non vi è più indicazione. Nei sovradosaggi acuti (4–24 ore), il trattamento è indicato se la concentrazione di APAP supera la linea di trattamento del nomogramma di Rumack-Matthew; oltre le 24 ore, è raccomandato in presenza di APAP rilevabile o

AST elevata. Nelle ingestioni ripetute sovraterapeutiche, la NAC è indicata in presenza di APAP rilevabile o incremento delle transaminasi.

Durante il trattamento, i livelli di APAP e AST devono essere rivalutati prima della fine dell'infusione EV (entro 20 ore) o a 24 ore nel caso della via orale. In presenza di valori non rilevabili di APAP e AST nella norma, la terapia può essere sospesa. In caso contrario, il trattamento deve essere prolungato fino alla negativizzazione dell'APAP, all'assenza di insufficienza epatica e alla riduzione significativa delle transaminasi. [219]

In presenza di insufficienza epatica, si raccomanda la prosecuzione della NAC EV a 6,25 mg/kg/h fino al recupero clinico (normalizzazione dello stato mentale e INR <2) o fino al trapianto epatico. [352, 353, 270, 130, 131]

Nei rari casi di ingestione massiva con concentrazioni elevate e persistenti di APAP, può essere necessario aumentare il dosaggio di NAC. La velocità standard di infusione è stata infatti definita per trattare ingestioni di circa 16 g, e dosi significativamente superiori possono richiedere un incremento dell'apporto di antidoto. [133, 56, 354, 324, 57]

La NAC viene efficacemente rimossa mediante emodialisi; pertanto, si raccomanda di raddoppiare la velocità di infusione durante tale procedura. Non sono invece necessari aggiustamenti durante emodiafiltrazione continua. [128]

Nei pazienti obesi, è ragionevole limitare il dosaggio a un peso massimo di 100 kg, sebbene tale strategia non sia stata ampiamente studiata. Nei pazienti di peso inferiore a 40 kg, è necessario prestare attenzione alla diluizione per evitare complicanze legate al volume e all'osmolarità. [355]

La complessità del regime EV, che richiede la preparazione di tre diverse soluzioni, è associata a un elevato rischio di errore; pertanto, è raccomandato l'utilizzo di schemi standardizzati e tabelle di dosaggio.

2.7.4 Valutazione del rischio di epatotossicità

La maggior parte dei pazienti trattati con NAC non sviluppa epatotossicità e presenta degenze ospedaliere brevi; una quota minore evolve verso danno epatico e una percentuale ancora più ridotta sviluppa insufficienza epatica.

La stratificazione precoce del rischio di epatotossicità, basata sui dati clinici e laboratoristici iniziali, risulta utile per orientare l'intensità del monitoraggio, le strategie terapeutiche e la destinazione assistenziale del paziente.

In linea generale, sia il tempo che intercorre tra l'ingestione e l'inizio della terapia con NAC sia la concentrazione sierica di APAP sono direttamente correlati al rischio di sviluppare epatotossicità e

insufficienza epatica. [171, 176] Anche nei pazienti trattati precocemente, il rischio rimane significativo in presenza di concentrazioni elevate di APAP. [354, 167]

Nei soggetti in trattamento con NAC, il rischio di epatotossicità aumenta da valori inferiori al 5% a circa il 10% quando la concentrazione di APAP supera la cosiddetta "linea 300", e raggiunge il 20%–40% quando supera la "linea 500". [354]

Sulla base di tali principi, il nomogramma viene utilizzato per stimare il rischio di epatotossicità al momento della presentazione. Tuttavia, esso consente di prevedere esclusivamente il rischio di un aumento delle aminotransferasi oltre 1.000 IU/L e non permette di stimare il rischio di mortalità o la necessità di trapianto epatico.

Un ulteriore strumento predittivo è rappresentato dal prodotto tra i valori di AST (o ALT) e la concentrazione di APAP, che si è dimostrato associato al rischio di epatotossicità (sensibilità del 91% e specificità del 63% per valori superiori a 1.500 mg/L·IU/L). [168]

2.7.5 FORMULAZIONE

La N-acetilcisteina è disponibile per uso endovenoso in soluzione al 20% in flaconcini monodose da 30 mL, destinati alla diluizione prima della somministrazione.

Per uso orale, è disponibile in soluzione al 10% e al 20% in flaconcini da 10 mL, anch'essa da diluire prima dell'impiego.

ORALE

Principio attivo (singolo/associazione)	Formulazione / dosaggio / confezionamento	Regime di dispensazione	Nome commerciale / produttore
Acetilcisteina	Compresse eff. 600 mg (nac); conf. 30 cpr	RR	ACETILCISTEINA (EG SPA, RATIOPHARM ITALIA SRL, LABORATORI ALTER SRL) FLUIMUCIL (ZAMBON ITALIA SRL) FROBEMUCIL (COOPER CONSUMER HEALTH BV)
	Polvere per soluzione orale 600 mg (nac); conf. 30 bustine	RR	ACETILCISTEINA (DOC GENERICI)
	Polvere per soluzione orale 200 mg (nac); conf. 30 bustine	OTC	ACETILCISTEINA (EPIFARMA SRL)
	Granulato per soluzione orale 200 mg (nac); conf. 30 bustine	OTC	DISSOLVIN (EPIFARMA SRL) LISTEMUL (FG SRL)
	Compresse eff. 600 mg (nac); conf. 10 cpr	OTC	BISOLMONUS (OPELLA HEALTHCARE ITALY SRL) FLUIMUCIL MUCOLITICO (ZAMBON ITALIA SRL)

			FROBEMUCIL (COOPER CONSUMER HEALTH BV)
	Compresse eff. 600 mg (nac); conf. 15 cpr	OTC	BROCETILL (MAVEN PHARMA SRL)
	Granulato per soluzione orale 600 mg (nac); conf. 10 bustine	OTC	FLUIMUCIL MUCOLITICO OS (ZAMBON ITALIA SRL)
	Granulato per soluzione orale 600 mg (nac); conf. 30 o 60 bustine	RR	FLUIMUCIL OS (ZAMBON ITALIA SRL)
	Sciroppo 600mg/15ml (nac)	OTC	FLUIMUCIL MUCOLITICO SCIR (ZAMBON ITALIA SRL)
	Sciroppo 100 mg/5 ml (nac)	OTC	FLUIMUCIL MUCOLITICO BB (ZAMBON ITALIA SRL)
	Compresse eff. 600 mg (nac); conf. 30 cpr	SOP	SOLMUCOL MUCOLITICO (IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL)

EV

Principio attivo (singolo/associazione)	Formulazione / dosaggio / confezionamento	Regime di dispensazione	Nome commerciale / produttore
Acetilcisteina	Soluzione iniettabile 300mg/3ml (nac); 5 o 10 fiale	RR	FLUIMUCIL EV AER (ZAMBON ITALIA SRL) MUCOFRIN (MAVEN PHARMA SRL) MUCOMUCIL (SO.SE.PHARM SRL)
	Soluzione iniettabile 5g/25ml (nac); 1 fiala	OSP	HIDONAC (ZAMBON ITALIA SRL)

COLLIRIO

Principio attivo (singolo/associazione)	Formulazione / dosaggio / confezionamento	Regime di dispensazione	Nome commerciale / produttore
Acetilcisteina	Collirio soluzione 5ml 5% in 5g/100 ml (nac);	SOP	BRUNAC COLL (BRUSCHETTINI SRL)
	Collirio soluzione 10ml 4% in 4g/100 ml (nac);	SOP	TIROCULAR (OMNIVISION ITALIA SRL)

SPRAY NASALE

Principio attivo (singolo/associazione)	Formulazione / dosaggio / confezionamento	Regime di dispensazione	Nome commerciale / produttore
Acetilcisteina *Tuaminoeptano*	Soluzione spray nasale 1000 mg/100 ml (nac); 0,5 g/100 ml (tuamino); conf. 10 ml	OTC	RINOFLUIMUCIL (ZAMBON ITALIA SRL)

Legenda: SOP = ricetta non richiesta art. 96 d.l.vo 219/06; OTC = libera vendita art. 96 d.l.vo 219/06; RR = ricetta ripetibile 10 volte in 6 mesi art. 88 d.l.vo 219/06; RNR = ricetta non ripetibile art. 89 d.l.vo 219/06 (ex senza formalismi); IIIbis = medicinale incluso in all. IIIbis, prescrizione semplificata in terapia del dolore (L.12/01 e s.m.i.); OSP – uso ospedaliero vietata la vendita al pubblico art. 92 d.l.vo 219/06, art. 1 det. AIFA 13/1/10

2.7.6 Trapianto epatico

Il trapianto epatico rappresenta un'opzione terapeutica in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza in pazienti selezionati con insufficienza epatica fulminante da APAP. [201]

I progressi nelle tecniche trapiantologiche e nelle cure di supporto hanno portato a tassi di sopravvivenza immediata del 69%-83% e a sopravvivenze a 3-5 anni del 50%-66%,[356, 357] comparabili a quelle osservate in altre forme di insufficienza epatica acuta.

I pazienti che soddisfano i criteri per il trapianto ma non ricevono un organo presentano tassi di sopravvivenza inferiori (25%-40%). [156]

In passato, preoccupazioni relative alla prognosi a lungo termine e all'aderenza terapeutica hanno limitato l'accesso al trapianto; tuttavia, nei pazienti che soddisfano i criteri psicosociali, la sopravvivenza è elevata e la mortalità successiva per rigetto intenzionale o comportamenti autolesivi è relativamente bassa (circa 12%).[356, 201, 357]

Tecniche innovative, come l'epatectomia subtotale con trapianto e successiva sospensione dell'immunosoppressione, hanno mostrato risultati promettenti, con sopravvivenza a 5 anni del 63%, ma necessitano di ulteriori conferme. [358]

CAPITOLO 3

3.1 Evoluzione della normativa in materia di farmacovigilanza ed errore terapeutico

Nel dicembre 2008 la Commissione Europea pubblicò il documento denominato Pharmaceutical Package [359], un insieme di proposte legislative finalizzate a rendere il mercato farmaceutico europeo più sicuro, innovativo e accessibile ai cittadini.

Il pacchetto normativo individuava tre principali aree di intervento:

- migliorare l'accesso dei cittadini europei alle informazioni sui medicinali;
- rafforzare il sistema di farmacovigilanza all'interno dell'Unione Europea;
- introdurre misure più efficaci per contrastare la contraffazione dei medicinali.

Sulla base di tali proposte, nel 2010 il quadro normativo europeo in materia di farmacovigilanza è stato profondamente riformato mediante l'adozione del Regolamento (UE) n. 1235/2010 e della Direttiva 2010/84/UE, successivamente recepita e pienamente applicata negli Stati membri dell'Unione Europea. [360]

Tale revisione legislativa è nata dall'esperienza maturata nella gestione dei problemi di sicurezza dei medicinali e, soprattutto, dalla crescente evidenza dell'impatto che le reazioni avverse ai farmaci esercitano sulla salute pubblica europea. [361]

L'obiettivo principale della riforma è stato quello di incrementare l'efficacia, la tempestività e la trasparenza delle attività di farmacovigilanza attraverso una serie di interventi mirati a:

- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, definendo con maggiore chiarezza ruoli e responsabilità dei soggetti coinvolti;
- favorire una più efficiente ripartizione delle attività tra gli Stati membri, evitando duplicazioni e promuovendo la condivisione delle informazioni;
- incrementare il coinvolgimento dei pazienti e degli operatori sanitari;
- migliorare i sistemi di comunicazione;
- garantire una maggiore trasparenza delle attività di farmacovigilanza [361]

Tra le principali innovazioni introdotte dalla riforma rientra la ridefinizione del concetto di reazione avversa, oggi intesa come qualsiasi risposta nociva e non intenzionale a un medicinale. Rispetto alla precedente definizione, limitata alle reazioni insorte durante l'impiego del farmaco alle dosi autorizzate e per le indicazioni terapeutiche approvate, la normativa ha esteso il concetto di ADR includendo anche gli eventi conseguenti a errore terapeutico, sovradosaggio, abuso, uso improprio, impiego off-label ed esposizione professionale.

La riforma ha inoltre definito in modo più preciso i ruoli e le responsabilità dei diversi soggetti coinvolti nel sistema di farmacovigilanza. Pur mantenendo agli Stati membri un ruolo centrale nelle attività di

sorveglianza, è stata promossa una maggiore cooperazione attraverso meccanismi di work-sharing, finalizzati ad armonizzare le procedure e a renderle più efficienti. Parallelamente, sono stati rafforzati gli obblighi delle aziende farmaceutiche, chiamate a svolgere un monitoraggio continuo della sicurezza dei propri medicinali e a trasmettere alle autorità competenti tutte le informazioni disponibili, comprese quelle derivanti dagli studi clinici e dagli impieghi off-label.

Un ulteriore elemento innovativo è rappresentato dall'introduzione del Risk Management Plan (RMP), strumento che consente alle autorità regolatorie di richiedere alle aziende farmaceutiche specifici studi sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali sia nella fase autorizzativa sia nel periodo successivo alla loro immissione in commercio (post-marketing). Tale strumento permette di individuare precocemente eventuali criticità e di pianificare adeguate misure di prevenzione e gestione del rischio.

Particolare rilievo è stato attribuito anche alla trasparenza delle informazioni. Gli Stati membri sono infatti tenuti a predisporre portali dedicati alla farmacovigilanza, attraverso i quali rendere disponibili i rapporti pubblici di valutazione, i riassunti delle caratteristiche del prodotto, i fogli illustrativi, i piani di gestione del rischio, l'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale e le modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse da parte degli operatori sanitari e dei cittadini.

Per semplificare il sistema di segnalazione è stato individuato in EudraVigilance il database europeo unico per la raccolta e la gestione delle segnalazioni di farmacovigilanza. Contestualmente è stato rafforzato il ruolo dei pazienti, ai quali è stata riconosciuta la possibilità di segnalare direttamente le sospette reazioni avverse anche mediante strumenti telematici. Le informazioni raccolte consentono di individuare nuovi segnali di sicurezza, ossia possibili associazioni tra un medicinale e uno o più eventi avversi che richiedono ulteriori approfondimenti. Le modalità di identificazione e gestione di tali segnali sono disciplinate dal Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012, successivamente aggiornato per adeguare il sistema di farmacovigilanza all'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle procedure europee.

A distanza di oltre un decennio dall'entrata in vigore della riforma, il sistema europeo di farmacovigilanza rappresenta oggi un modello consolidato, basato sulla collaborazione tra autorità regolatorie, aziende farmaceutiche, operatori sanitari e cittadini. L'obiettivo rimane quello di garantire un monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali, individuare precocemente eventuali rischi e promuovere un impiego sempre più appropriato e sicuro dei farmaci. [361]

3.2 Errore terapeutico

In letteratura sono presenti numerose definizioni di errore terapeutico (o errore di terapia), motivo per cui nel corso degli anni sono stati compiuti diversi tentativi di adottare un sistema condiviso per descrivere e classificare questo tipo di evento. [362,363, 364]

Secondo il National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), l'errore terapeutico è definito come qualsiasi evento prevenibile che possa causare o favorire un uso non appropriato del medicinale, determinando un potenziale danno per il paziente durante le fasi di prescrizione, dispensazione, preparazione, somministrazione o utilizzo del farmaco da parte dell'operatore sanitario, del paziente o del consumatore. [365]

L'errore può verificarsi in differenti momenti del percorso terapeutico e può derivare, ad esempio, da errori nella prescrizione, nella trasmissione o interpretazione della prescrizione medica, nell'etichettatura e nel confezionamento del medicinale, nella preparazione galenica, nella dispensazione, nella somministrazione, nell'educazione del paziente, nel monitoraggio della terapia o nell'utilizzo del farmaco. [365]

Il NCCMERP, organismo indipendente fondato nel 1995 dall'United States Pharmacopeial Council (USP) e costituito da 27 organizzazioni nazionali, rappresenta uno dei principali enti internazionali impegnati nello studio delle cause degli errori terapeutici e nella promozione della sicurezza d'impiego dei medicinali. Il suo obiettivo è aumentare la consapevolezza del fenomeno attraverso una migliore comunicazione e mediante l'adozione di strategie efficaci per la prevenzione degli errori.

Gli errori terapeutici possono verificarsi in qualsiasi fase del processo di gestione del farmaco, dalla prescrizione alla dispensazione, fino alla somministrazione o all'assunzione da parte del paziente. Tra gli errori più frequentemente riscontrati rientrano quelli relativi alla posologia o al dosaggio, compresa la frequenza di somministrazione, lo scambio di farmaci, gli errori nella preparazione del medicinale, l'utilizzo di una via di somministrazione non corretta e l'impiego di farmaci scaduti.

Per agevolare lo studio e la classificazione di tali eventi, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) ha proposto una suddivisione degli errori terapeutici in diverse categorie, riportata nella Tabella 1. [366]

È importante sottolineare che tali categorie non sono rigidamente separate tra loro, poiché gli errori terapeutici sono spesso il risultato di molteplici fattori concomitanti.

Type of Medication Errors[a]	Definition
Prescribing error	Incorrect drug selection (based on indication, contraindications, known allergies, existing drug therapy, and other factors), dose, dosage form, quantity, route, concentration, rate of administration, or instructions for use of a drug product ordered or authorized by physician (or other legitimate prescriber); illegible prescriptions or medication orders that lead to errors that reach the patient.
Omission error [b]	The failure to administer an ordered dose to a patient before the next scheduled dose.
Wrong time error	Administration of medications outside a predefined time interval from its scheduled administration time (this interval should be established by each individual health care facility).
Unauthorized drug error [c]	Administration to the patient of medication not authorized by a legitimate prescriber for the patient.
Improper dose error [d]	Administration to the patient of a dose that is greater than or less than the amount ordered by the prescriber or administration of duplicate doses to the patient, i.e., one of more dosage units in addition to those that were ordered.
Wrong dosage-form error [e]	Administration to the patient of a drug product in a different dosage form than ordered by the prescriber.
Wrong drug-preparation error [f]	Drug product incorrectly formulated or manipulated before administration.
Wrong administration-technique error [g]	Inappropriate procedure or improper technique in the administration of a drug.
Deteriorated drug error [h]	Administration of a drug that has expired or for which the physical or chemical dosage-form integrity has been compromised
Monitoring error	Failure to review a prescribed regimen for appropriateness and detection of problems, or failure to use appropriate clinical or laboratory data for adequate assessment of patient response to prescribed therapy.
Compliance error	Inappropriate patient behavior regarding adherence to a prescribed medication regiment.
Other medication error	Any medication error that does not fall into one of above predefined Categories.

[a] The categories may not be mutually exclusive because of the multidisciplinary and multifactorial nature of medication errors.
[b] Assumes no prescribing error. Excluded would be (1) a patient's refusal to take the medication or (2) a decision not to administer the dose because of recognized contraindications. If an explanation for the omission is apparent (e.g. patient was away from nursing unit for tests or medication was not available), that reason should be documented in the appropriated records
[c] This would include, for example, a wrong drug, a dose given to the wrong patient, unordered drugs, and doses given outside a stated set of clinical guidelines or protocols.
[d] Excluded would be (1) allowable deviations based on present ranges established by individual health care organizations in consideration of measuring devices routinely provided to those who administer drugs to patients (e.g. not administering a dose based on a patient's measured temperature or blood glucose level) or other factors such as conversion of doses expresses in the apothecary system to the metric system and (2) topical dosage forms for which medications orders are not expressed quantitatively.
[e] Excluded would be accepted protocols (established by the pharmacy and therapeutics committee or its equivalent) that authorize pharmacists to dispense alternate dosage forms for patients with special needs (e.g. liquid formulations for patients with nasogastric tubes or those who have difficulty swallowing), as allowed by state regulations.
[f] This would include, for example, incorrect dilution or reconstitution, mixing drugs that are physically or chemically incompatible, and inadequate product packaging.
[g] This would include doses administered (1) via the wrong route (different from the route prescribed), (2) via the correct route but at the wrong site (e.g. left eye instead of right), and (3) at the wrong rate of administration.
[h] This would include, for example, administration of expired drugs and improperly stored drugs.

Tabella 1 *- Tipi di errore terapeutico*[17]

L'analisi degli errori terapeutici e delle relative cause risulta complessa anche per l'assenza di una terminologia universalmente condivisa. [367] Tuttavia, l'elevato numero di segnalazioni e gli studi condotti negli ultimi anni hanno consentito di individuare le principali cause responsabili del loro verificarsi. Una quota rilevante di errori è attribuibile a semplici disattenzioni; altri, invece, derivano da un'errata interpretazione della prescrizione medica, come nel caso di grafie manoscritte poco leggibili, omissioni o letture scorrette del dosaggio o del nome del farmaco. Ulteriori fattori favorenti sono rappresentati dalla somiglianza grafica o fonetica tra i nomi dei medicinali, dalla presenza di forme farmaceutiche simili e dall'aspetto analogo delle confezioni.

3.3 Sicurezza dei farmaci ed errore terapeutico in età pediatrica

Il paziente pediatrico rappresenta una categoria particolarmente vulnerabile agli errori terapeutici. Diversi studi individuano quattro principali caratteristiche che contribuiscono ad aumentare tale vulnerabilità, note come "le quattro D", acronimo derivato dalle iniziali inglesi di Developmental change, Dependence on adults, Different disease epidemiology e Demographic characteristics. [368]

La prima caratteristica, definita Developmental change, riguarda i cambiamenti fisiologici propri dello sviluppo del bambino. L'immaturità del sistema immunitario e di numerosi organi, particolarmente evidente nei neonati, rende infatti il paziente pediatrico maggiormente suscettibile sia alle infezioni sia agli errori terapeutici.

La seconda, Dependence on adults, evidenzia come i bambini dipendano generalmente da un adulto per la gestione della terapia, per ricevere informazioni riguardanti il proprio stato di salute e per comunicare eventuali sintomi o disagi.

La terza caratteristica, Different disease epidemiology, fa riferimento alla presenza di condizioni cliniche specifiche dell'età pediatrica. Oltre ai rischi comuni anche agli adulti, come quelli infettivi o correlati all'assistenza sanitaria, i bambini possono essere esposti a eventi tipici della loro fascia di età.

Infine, le Demographic characteristics comprendono fattori di natura socio-demografica che possono influenzare la sicurezza delle cure. Ad esempio, l'appartenenza a contesti socioeconomici svantaggiati può determinare una maggiore esposizione agli errori terapeutici e una minore tutela del paziente pediatrico. [368]

Nel complesso, la popolazione pediatrica presenta un rischio più elevato di errore terapeutico anche per la necessità di personalizzare la terapia in funzione dell'età, del peso corporeo e, quando necessario, della superficie corporea. A ciò si aggiungono il continuo cambiamento dei parametri antropometrici durante la crescita, la limitata disponibilità di formulazioni specificamente sviluppate per i bambini e le informazioni talvolta insufficienti riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel foglietto illustrativo. [369]

Per migliorare la sicurezza dell'impiego dei medicinali in età pediatrica, nell'Unione Europea è entrata in vigore la Paediatric Regulation, costituita dal Regolamento (CE) n. 1901/2006 e dal Regolamento (CE) n. 1902/2006, con l'obiettivo di favorire lo sviluppo di farmaci adeguatamente studiati per la popolazione pediatrica, incrementarne la disponibilità e garantire informazioni più complete e affidabili sul loro utilizzo. [370]

Con l'obiettivo di ridurre gli errori terapeutici in ambito pediatrico, nel 2001 l'Institute for Safe Medication Practices e il Pediatric Pharmacy Advocacy Group hanno elaborato specifiche linee guida rivolte alla prevenzione degli errori di prescrizione e di somministrazione dei farmaci. [371] Tali raccomandazioni sottolineano l'importanza di riportare in maniera completa e chiara i dati del paziente, indicare correttamente il principio attivo, la forma farmaceutica e il dosaggio, fornire istruzioni dettagliate sulla modalità di somministrazione e garantire un'adeguata informazione al paziente e ai caregiver.

Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che un'adeguata educazione degli operatori sanitari, dei genitori e dei caregiver contribuisce in maniera significativa alla riduzione degli errori terapeutici. Per questo motivo, i programmi di formazione dovrebbero coinvolgere non solo i pediatri, ma anche i medici di medicina generale, i farmacisti, il personale infermieristico e le famiglie, promuovendo una maggiore consapevolezza nell'utilizzo corretto dei medicinali e nella gestione della terapia.

3.4 Errore terapeutico nella terapia farmacologica dell'anziano

L'invecchiamento della popolazione e il crescente ricorso alla politerapia hanno reso l'errore terapeutico uno dei principali problemi di sicurezza nella gestione farmacologica del paziente anziano. In questa fascia di popolazione gli errori possono verificarsi in tutte le fasi del percorso terapeutico, dalla prescrizione alla dispensazione fino alla somministrazione e all'assunzione del farmaco, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia e sulla sicurezza del paziente.

L'aderenza terapeutica rappresenta un elemento fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi clinici, ma nell'anziano può risultare particolarmente complessa. Il paziente è infatti spesso chiamato a gestire numerosi medicinali, con differenti schemi posologici e orari di assunzione, riconoscendo correttamente forme farmaceutiche diverse e tenendo conto delle possibili interazioni tra farmaci e con gli alimenti. [372] Tutti questi fattori aumentano il rischio di errori durante la gestione della terapia.

La politerapia costituisce una delle principali cause di errore terapeutico nell'anziano. Sebbene l'impiego contemporaneo di più farmaci possa essere necessario per il trattamento delle numerose patologie croniche frequentemente presenti in questa popolazione, esso comporta un incremento del rischio di reazioni avverse ai farmaci (ADR), interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia, errori di dosaggio, confusione tra medicinali con nomi o confezioni simili ed effetti indesiderati dovuti alla

cosiddetta cascata prescrittiva, nella quale un evento avverso viene erroneamente interpretato come una nuova patologia e trattato con ulteriori farmaci. [373]

La definizione di un trattamento farmacologico appropriato nell'anziano richiede pertanto un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e una continua rivalutazione della terapia. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato che una corretta politerapia può migliorare la qualità di vita e la risposta terapeutica del paziente, altri evidenziano come il rischio di prescrizioni inappropriate e di eventi avversi aumenti proporzionalmente al numero di farmaci assunti. Tale rischio è ulteriormente accentuato dalla presenza di più specialisti coinvolti nella gestione dello stesso paziente, che può determinare una frammentazione delle prescrizioni e una minore visione complessiva della terapia.

Per ridurre l'incidenza degli errori terapeutici sono state proposte diverse strategie preventive, tra cui la revisione periodica dell'intero regime farmacologico, comprensiva dei medicinali da banco (OTC), dei prodotti erboristici e degli integratori, l'eliminazione dei farmaci non più necessari (*deprescribing*), la semplificazione degli schemi terapeutici e il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare composta da medici, farmacisti, infermieri e caregiver. [374, 375]

Tali interventi consentono di migliorare l'aderenza alla terapia, ridurre le interazioni farmacologiche e limitare il rischio di errori nella gestione dei medicinali.

Uno strumento ampiamente utilizzato per valutare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano è rappresentato dai Criteri di Beers, sviluppati per identificare i farmaci potenzialmente inappropriati e ridurre il rischio di eventi avversi correlati alla terapia. L'impiego di tali criteri favorisce una prescrizione più sicura e consente di individuare i medicinali che dovrebbero essere evitati o utilizzati con particolare cautela nella popolazione geriatrica. [376, 377, 378, 379]

In questo contesto, il farmacista riveste un ruolo di primaria importanza nella prevenzione dell'errore terapeutico. Attraverso il controllo delle prescrizioni, l'identificazione di possibili interazioni, il monitoraggio dell'aderenza terapeutica e la corretta informazione al paziente, contribuisce a migliorare la sicurezza della terapia farmacologica. Inoltre, la partecipazione alle attività di farmacovigilanza e la collaborazione con gli altri professionisti sanitari permettono di individuare precocemente potenziali criticità e di ridurre l'insorgenza di eventi avversi. [380, 381,376]

Nonostante le numerose strategie preventive oggi disponibili, la gestione della terapia nell'anziano continua a rappresentare una sfida. La presenza di comorbilità, il progressivo declino delle funzioni fisiologiche e cognitive, la necessità di modificare frequentemente il trattamento e la complessità dei regimi terapeutici rendono questa popolazione particolarmente esposta agli errori farmacologici. Per questo motivo risultano fondamentali una costante attività di farmacovigilanza, una comunicazione efficace tra operatori sanitari, paziente e caregiver e un monitoraggio continuo della terapia, al fine di garantire un impiego dei medicinali quanto più appropriato e sicuro. [379]

3.5 Reazioni avverse ai farmaci (ADR)

Prima della riforma della normativa europea del 2010, una reazione avversa a farmaco (ADR) era definita come una risposta nociva e non intenzionale a un medicinale impiegato alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per finalità profilattiche, diagnostiche o terapeutiche, oppure per ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, secondo quanto previsto dal Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

I termini evento avverso e reazione avversa vengono spesso utilizzati come sinonimi, pur indicando concetti differenti. Per uniformarne il significato a livello internazionale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha fornito specifiche definizioni. [382]

L'evento avverso è qualsiasi manifestazione clinica indesiderata che si verifica durante il trattamento con un farmaco, senza che sia necessariamente dimostrato un rapporto di causalità con il medicinale. La reazione avversa, invece, è una risposta nociva e non intenzionale correlata all'impiego di un farmaco alle dosi normalmente utilizzate nella pratica clinica per la prevenzione, la diagnosi o il trattamento delle malattie oppure per modificare funzioni fisiologiche. [383] In tale definizione rientrano tutte le dosi terapeutiche autorizzate, mentre sono esclusi i casi di sovradosaggio accidentale o intenzionale.

Particolare rilevanza assume la reazione avversa inaspettata, ossia quella la cui natura o gravità non risultano descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o nel foglietto illustrativo. L'identificazione e la segnalazione di queste reazioni rivestono un ruolo fondamentale nelle attività di farmacovigilanza.

Le ADR rappresentano un gruppo eterogeneo di eventi e, secondo la classificazione proposta da Inman, possono essere suddivise in tre principali categorie. [384]

Le reazioni di tipo A (Augmented) sono le più frequenti; risultano prevedibili, dose-dipendenti e correlate al normale meccanismo d'azione del farmaco. Possono derivare da un eccesso dell'effetto farmacologico, da effetti secondari o da interazioni tra medicinali. Sebbene siano relativamente comuni, raramente mettono in pericolo la vita del paziente.

Le reazioni di tipo B (Bizarre) sono invece rare, generalmente non dose-dipendenti e imprevedibili. Sono spesso associate a meccanismi immunologici, allergici o idiosincratici e possono manifestarsi con quadri clinici anche gravi, interessando in particolare fegato, cute e altri organi bersaglio.

Le reazioni di tipo C (Chronic) sono correlate all'impiego prolungato dei medicinali e comprendono eventi che possono favorire l'insorgenza di nuove patologie o modificare l'evoluzione di malattie già esistenti. La loro comparsa tardiva rende spesso difficile stabilire un chiaro rapporto di causalità con il farmaco.

La segnalazione spontanea delle sospette ADR da parte degli operatori sanitari e dei cittadini rappresenta uno degli strumenti fondamentali della farmacovigilanza e costituisce il metodo con il miglior rapporto costo-beneficio per individuare nuovi segnali di sicurezza. [384; 385, 386]

Le segnalazioni possono essere aneddotiche, quando consistono nella descrizione di singoli casi clinici, oppure volontarie organizzate, mediante la compilazione delle apposite schede di segnalazione predisposte dall'AIFA. [387]

Nonostante la sua importanza, il sistema di segnalazione spontanea presenta alcuni limiti. La raccolta delle ADR dipende infatti dall'iniziativa degli operatori sanitari e dei cittadini e può determinare il fenomeno della sottosegnalazione (under-reporting), stimato in letteratura tra il 90% e il 98%. [388, 389, 390] Per questo motivo, la farmacovigilanza si avvale anche di strumenti complementari, quali il monitoraggio intensivo, gli studi di coorte, gli studi caso-controllo e l'analisi di registri e banche dati sanitarie, che consentono di approfondire il profilo di sicurezza dei medicinali e di individuare eventuali nuovi rischi associati al loro impiego.

3.6 Strategie di prevenzione dell'errore terapeutico e ruolo del farmacista

La prevenzione dell'errore terapeutico rappresenta una delle principali priorità dei sistemi sanitari, poiché contribuisce a ridurre il rischio di eventi avversi correlati all'impiego dei medicinali. Gli interventi preventivi interessano sia il farmaco, fin dalle prime fasi di sviluppo, sia l'intero processo di gestione della terapia, con l'obiettivo di garantire un utilizzo sempre più sicuro dei medicinali.

Negli ultimi anni il concetto di gestione del rischio si è progressivamente evoluto, passando da un approccio esclusivamente reattivo a una strategia preventiva finalizzata all'identificazione, alla valutazione e alla minimizzazione dei potenziali rischi associati ai medicinali. In tale contesto si inserisce il Risk Management System, attuato mediante il Risk Management Plan (RMP), documento richiesto durante la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio e destinato a individuare precocemente i possibili rischi correlati all'utilizzo del farmaco, compresi gli errori terapeutici.

Tra le principali strategie di prevenzione rientra anche l'attenzione agli aspetti che possono favorire errori durante l'utilizzo del medicinale. Particolare rilievo assumono i farmaci Look-Alike/Sound-Alike (LASA), caratterizzati da nomi o confezioni tra loro simili, che possono indurre errori di prescrizione, dispensazione o somministrazione. [391, 392] Per questo motivo le autorità regolatorie hanno introdotto specifiche raccomandazioni riguardanti la scelta della denominazione dei medicinali, la progettazione del confezionamento e la differenziazione grafica tra prodotti o dosaggi differenti.

Un ulteriore elemento fondamentale per la sicurezza del paziente è rappresentato dal foglio illustrativo, che costituisce uno dei principali strumenti di informazione per il corretto impiego del medicinale. La normativa europea richiede che esso sia redatto con un linguaggio chiaro e comprensibile, verificato

anche mediante consultazioni con gruppi di pazienti (user testing), al fine di facilitarne la lettura e ridurre il rischio di errori durante l'assunzione del farmaco.

Accanto agli interventi regolatori, un ruolo centrale è svolto dagli operatori sanitari e, in particolare, dal farmacista. La collaborazione tra medici, farmacisti e personale infermieristico favorisce un utilizzo più appropriato dei medicinali e contribuisce a intercettare eventuali errori prima che possano raggiungere il paziente. [393]

Numerosi studi hanno infatti evidenziato come il monitoraggio delle prescrizioni da parte del farmacista possa ridurre significativamente gli errori terapeutici e migliorare la sicurezza della terapia. [394]

Nella pratica professionale il farmacista svolge un'importante attività di prevenzione attraverso il controllo delle prescrizioni, la verifica della corretta dispensazione, l'informazione al paziente sulle modalità di assunzione del farmaco e la promozione dell'aderenza terapeutica. Inoltre, partecipa attivamente alle attività di farmacovigilanza mediante la segnalazione delle sospette reazioni avverse e degli errori terapeutici, contribuendo al continuo monitoraggio della sicurezza dei medicinali. [395, 396]

In particolare, nell'ambito della farmacia territoriale, il farmacista rappresenta spesso l'ultimo professionista sanitario con cui il paziente entra in contatto prima dell'assunzione del farmaco. Per questo motivo riveste un ruolo fondamentale nell'individuazione di possibili criticità, nella prevenzione degli errori di terapia e nella promozione di un uso consapevole e sicuro dei medicinali.

CAPITOLO 4

4.1 Challenges che coinvolgono l'assunzione intenzionale di medicinali in età adolescenziale

Negli ultimi anni il sovradosaggio intenzionale di medicinali in età adolescenziale ha attirato crescente attenzione da parte delle autorità sanitarie. In questo contesto si è diffusa anche l'espressione Paracetamol Challenge, utilizzata sui social network per indicare una sfida nella quale adolescenti e giovani assumerebbero quantità elevate di paracetamolo con l'obiettivo di provocare un'intossicazione e rendere necessario il ricovero ospedaliero.

Secondo quanto riportato dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF), la challenge sarebbe stata diffusa soprattutto attraverso TikTok e avrebbe coinvolto anche soggetti molto giovani, talvolta di età inferiore ai quattordici anni. La permanenza più lunga in ospedale rappresenterebbe simbolicamente il criterio di "vittoria"; la sua comparsa viene collocata intorno al 2025, inizialmente negli Stati Uniti e successivamente in Europa [397].

È tuttavia necessario distinguere la diffusione mediatica della challenge dai dati clinici effettivamente disponibili. Nel maggio 2026 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione sui casi di sovradosaggio intenzionale di paracetamolo negli adolescenti, sulla base dell'analisi congiunta dei dati disponibili a livello nazionale, della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e, in particolare, del Centro Antiveleni di Pavia. Tali fonti documentano un numero significativo di episodi di sovradosaggio intenzionale in questa fascia di età [398].

AIFA precisa però che non è stato osservato un incremento dei casi nel tempo e non sono emerse evidenze che consentano di attribuire gli episodi registrati a comportamenti imitativi o a presunte sfide social. Il problema rimane comunque clinicamente rilevante per la particolare vulnerabilità degli adolescenti [398]

Il paracetamolo è un medicinale ampiamente utilizzato per il trattamento sintomatico del dolore e della febbre e, se assunto correttamente, è considerato sicuro ed efficace. L'assunzione di quantità superiori a quelle raccomandate può però determinare effetti indesiderati gravi e, nei casi più severi, irreversibili, soprattutto a livello epatico [398].

Il sovradosaggio può provocare epatite tossica e insufficienza epatica. Un elemento particolarmente insidioso è rappresentato dalla latenza dei sintomi: nausea, vomito e dolore addominale possono manifestarsi anche a distanza di 24-48 ore dall'ingestione, quando il danno epatico può essere già in atto [399].

La frequente disponibilità del paracetamolo contribuisce inoltre a una percezione distorta della sua sicurezza. Il farmaco è spesso coinvolto nei sovradosaggi intenzionali non perché produca effetti

euforizzanti o gratificanti, ma perché è facilmente accessibile e considerato, erroneamente, relativamente innocuo [399].

Il sovradosaggio intenzionale in adolescenza deve quindi essere interpretato non soltanto come un problema tossicologico, ma anche come possibile espressione di una condizione di vulnerabilità psicologica. AIFA collega questi episodi a possibili gesti impulsivi o dimostrativi e alla falsa percezione che il paracetamolo sia privo di rischi [398]. Tra i fattori associati disagio psicologico, depressione, impulsività, disturbi d'ansia, conflitti familiari, bullismo, isolamento sociale e facile accesso ai medicinali [399].

Non tutti gli episodi presentano necessariamente un chiaro intento suicidario. Alcuni possono rappresentare veri tentativi di suicidio, altri gesti autolesivi senza volontà esplicita di morire, azioni impulsive compiute in momenti di forte angoscia oppure, in alcuni casi, sovradosaggi accidentali [399]. Per questo motivo ogni episodio deve essere considerato serio sia dal punto di vista fisico sia psicologico.

La prevenzione richiede quindi un intervento su più livelli. AIFA raccomanda di attenersi alle dosi indicate nel foglio illustrativo o nella prescrizione medica, rispettare gli intervalli tra le somministrazioni ed evitare l'assunzione contemporanea di più medicinali contenenti paracetamolo o di altre sostanze potenzialmente epatotossiche. In caso di sospetto sovradosaggio è necessario rivolgersi immediatamente ai servizi di emergenza o a un Centro Antiveleni, anche in assenza di sintomi [398].

Sul piano familiare e sociale, la prevenzione comprende la gestione sicura dei farmaci presenti in casa, la limitazione dell'accesso ai medicinali, il monitoraggio dello stato emotivo dell'adolescente, il riconoscimento precoce dei segnali di sofferenza psicologica, il dialogo familiare, il supporto scolastico e l'eventuale accesso tempestivo a un sostegno psicologico [399].

La comunicazione del rischio assume un ruolo importante soprattutto in presenza di informazioni diffuse rapidamente attraverso i social network. La Società Italiana di Farmacologia sottolinea che una corretta comunicazione non consiste soltanto nel trasmettere dati, ma nel renderli comprensibili e correttamente interpretabili. Tra le principali criticità vengono indicati i bias cognitivi, l'analfabetismo statistico, il linguaggio eccessivamente tecnico e la diffusione di informazioni false sui social [397].

In questo quadro, l'educazione all'uso corretto dei medicinali risulta particolarmente importante negli adolescenti e negli adulti di riferimento. Anche il farmacista può contribuire alla prevenzione attraverso una dispensazione attenta e fornendo informazioni chiare sull'uso appropriato dei medicinali, soprattutto quando l'acquirente è molto giovane [397].

4.2 Il Centro Antiveleni di Pavia: ruolo e attività

Il Centro Antiveleni – Centro Nazionale di Informazione Tossicologica (CAV), fa parte dell'UO di Tossicologia di ICS Maugeri Pavia. È operativo 24 ore su 24 e 7 giorni su 7 e fornisce gratuitamente

consulenze tossicologiche specialistiche a medici e cittadini di tutto il territorio nazionale attraverso una linea telefonica sempre attiva.

Le consulenze relative alla diagnosi e al trattamento delle intossicazioni sono effettuate da personale medico specialistico e riguardano esposizioni a numerosi agenti, tra cui farmaci, sostanze chimiche, antiparassitari, tossine naturali, droghe d'abuso e metalli. Il Centro interviene inoltre nella valutazione di possibili interazioni farmacologiche e nell'impiego dei medicinali in condizioni particolari, come patologie, deficit enzimatici, gravidanza e allattamento.

Il CAV-CNIT svolge anche attività di ricerca clinica ed epidemiologica su intossicazioni acute e croniche segnalate da tutto il territorio nazionale. Le esposizioni studiate comprendono droghe e nuove sostanze d'abuso, alimenti, prodotti chimici, farmaci, xenobiotici ambientali e professionali, cosmetici e veleni animali e vegetali.

A questa attività si collegano la farmacovigilanza e la tossicovigilanza, svolte anche in collaborazione con la Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga, il Ministero della Salute, AIFA e l'Istituto Superiore di Sanità.

Il CAV rappresenta inoltre un riferimento istituzionale per le grandi emergenze chimico-tossicologiche, le nuove droghe, gli antidoti e i programmi di prevenzione. Tra le attività specifiche rientrano la gestione della Scorta Nazionale Antidoti, il supporto relativo ai farmaci necessari negli eventi NBCR, il monitoraggio delle Nuove Sostanze Psicoattive e la sorveglianza dei rischi legati a sostanze chimiche e prodotti domestici.

Una funzione particolarmente rilevante del CAV riguarda il reperimento degli antidoti. Il CAV ha realizzato la Banca Dati Nazionale Antidoti (BaNDA), un sistema online al quale aderiscono volontariamente e gratuitamente strutture medico-ospedaliere distribuite sul territorio nazionale.

Scopo del lavoro

Il presente lavoro ha inteso analizzare la casistica relativa alle intossicazioni a paracetamolo del Centro Antiveleni di Pavia, allo scopo di descriverne le principali caratteristiche, approfondire le circostanze delle esposizioni accidentali e volontarie e individuare elementi utili alla prevenzione degli errori terapeutici e dell'uso improprio del farmaco.

Materiali e metodi

Sede dello studio

Lo studio è stato condotto presso il Centro Antiveleni - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica (CAV - CNIT) di ICS Maugeri di Pavia.
I Centri Antiveleni sono strutture che forniscono consulenza telefonica specialistica per la valutazione e la gestione dei casi di intossicazione. Possono essere consultati da medici operanti all'interno o all'esterno delle strutture sanitarie, da altri operatori sanitari, farmacisti, veterinari, istituzioni e cittadini. Ricevono inoltre richieste di informazioni preventive, indipendentemente dall'avvenuta esposizione a una sostanza.
Il Centro Antiveleni di Pavia è operativo 24 ore su 24, sette giorni su sette. Al suo interno operano diverse figure professionali, tra cui medici dedicati alla consulenza tossicologica telefonica. Per ogni richiesta di consulenza viene aperta una cartella clinica, successivamente aggiornata in caso di ulteriori contatti relativi al medesimo caso.

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio retrospettivo analizzando la casistica relativa al paracetamolo del Centro Antiveleni di Pavia.
Sono state esaminate le cartelle cliniche relative alle richieste di consulenza ricevute nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2024 e il 31 luglio 2026.

Criteri di inclusione ed esclusione

Sono state incluse le cartelle relative a pazienti di qualsiasi età riguardanti espozione a paracetamolo, assunto da solo, in associazione a dose fissa con altri principi attivi o insieme ad altri farmaci o sostanze. Sono state considerate sia le esposizioni accidentali sia quelle volontarie, comprese quelle di circostanza non nota, e le richieste di consulenza preventiva o terapeutica.
Non sono state considerate le cartelle riguardanti esclusivamente sostanze diverse dal paracetamolo o riferite a periodi esterni a quello dello studio. La mancanza di singole informazioni non ha comportato l'esclusione del caso: i dati mancanti sono stati indicati come non noti o non determinabili.

Dati analizzati

Per ciascun caso sono state considerate le informazioni relative al caso e contenute nelle cartelle cliniche. L'analisi ha riguardato le seguenti variabili:

1) Provenienza geografica e distribuzione temporale delle richieste

È stata considerata la regione di provenienza della richiesta di consulenza.
La distribuzione temporale è stata esaminata in base all'anno, al mese e alla fascia oraria del contatto con il Centro Antiveleni. Sono state utilizzate le quattro fasce riportate nel database: 00.01-05.59, 06.00-11.59, 12.00-17.59 e 18.00-24.00. Tali informazioni descrivono il momento della richiesta di consulenza, che può non coincidere con quello dell'assunzione del farmaco.

2) Caratteristiche demografiche dei pazienti

Sono stati analizzati il sesso e l'età dei pazienti. La popolazione è stata suddivisa in pazienti pediatrici, di età inferiore a 18 anni, e adulti, di età pari o superiore a 18 anni.
La popolazione pediatrica è stata ulteriormente suddivisa nelle fasce 0-2, 3-5, 6-8, 9-11, 12-14 e 15-17 anni. Per gli adulti sono state considerate le fasce 18-30, 31-50, 51-70 e oltre 70 anni. Questa suddivisione ha consentito di descrivere separatamente le diverse fasi dell'età pediatrica, l'adolescenza e le fasce di età adulta.

3) Circostanze dell'esposizione

I casi sono stati classificati come accidentali, volontari, sulla base delle informazioni riportate nelle cartelle.
Per gli errori terapeutici è stata considerata la classificazione presente nel foglio dei dati analizzati, distinguendo errori di prescrizione e dispensazione, di trascrizione o interpretazione, di somministrazione e assunzione e di conservazione. Tale suddivisione ha permesso di descrivere la fase della gestione del medicinale nella quale si era verificato l'errore.

4) Medicinali coinvolti e coassunzioni

Sono state distinte tre categorie: assunzione di solo paracetamolo, coassunzione di paracetamolo con altre sostanze e assunzione di medicinali contenenti paracetamolo in associazione a dose fissa.
La coassunzione comprende l'impiego concomitante di altri farmaci, bevande alcoliche o ulteriori sostanze riportate nella cartella. L'associazione a dose fissa indica invece la presenza di paracetamolo e di uno o più altri principi attivi nello stesso medicinale.

5) Formulazioni e modalità di somministrazione

Sono state considerate le formulazioni di paracetamolo riportate nel database: gocce, supposte, compresse, bustine e sciroppo, oltre alle preparazioni per somministrazione endovenosa.

L’identificazione è stata effettuata considerando il medicinale indicato, i campi relativi alla forma farmaceutica e le informazioni descrittive disponibili. Quando non era possibile attribuire con sufficiente certezza una formulazione al paracetamolo, questa è stata classificata come non determinabile. Nei casi con più formulazioni sono state considerate le diverse formulazioni documentate.

6) Trattamento antidotico ed epatite

È stato analizzato il ricorso alla N-acetilcisteina (NAC), distinguendo i casi classificati nel database come trattati da quelli classificati come non trattati.
È stata inoltre considerata la presenza di epatite documentata nelle informazioni disponibili. Questo dato è stato utilizzato per descrivere i casi nei quali risultava segnalato un coinvolgimento epatico, tenendo conto dei limiti delle informazioni registrate e degli aggiornamenti disponibili nelle cartelle.

Analisi statistica

Per l’analisi dei dati è stato utilizzato un metodo di statistica semplice.

RISULTATI

Nel periodo considerato (01 gennaio 2024 – 31 luglio 2026) sono stati analizzati complessivamente 4.514 casi di esposizione a paracetamolo registrati presso il Centro Antiveleni di Pavia.

Descrizione della casistica

Distribuzione temporale dei casi

Annuale

Considerando la distribuzione per anno (Fig. 4), nel 2024 sono stati registrati 1.575 casi (34,9%), mentre nel 2025 il numero è risultato maggiore, con 1.815 casi (40,2%). Nel 2026 sono stati registrati 1.124 casi (24,9%).

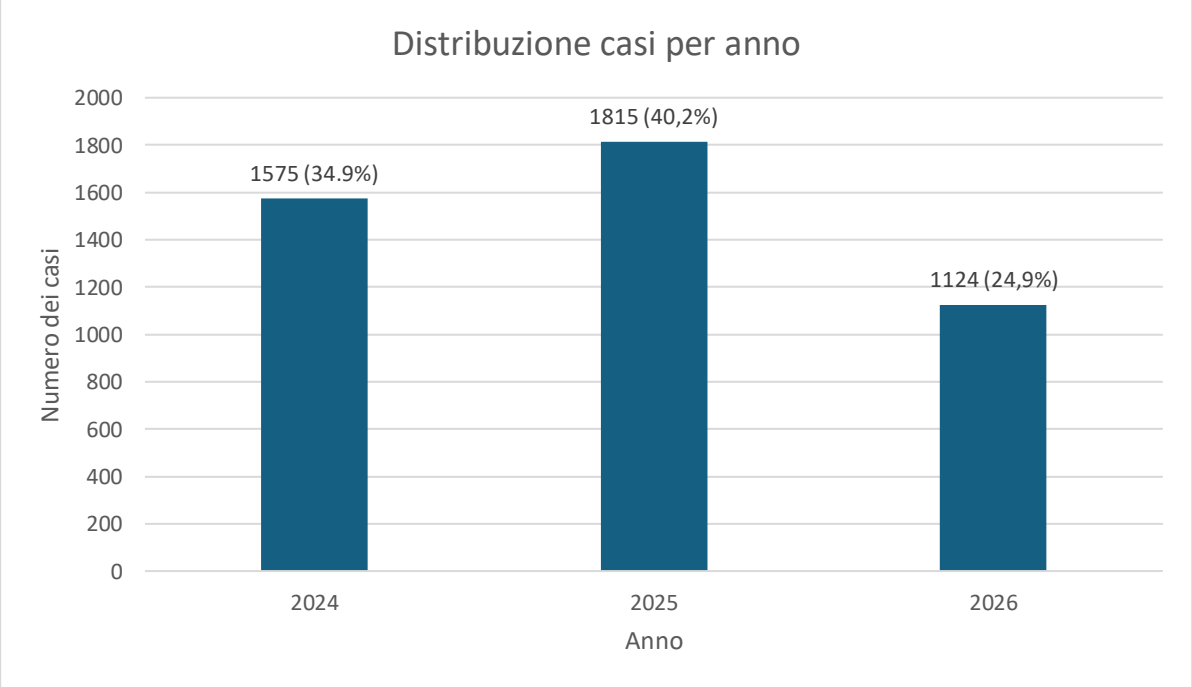


Figura 4 – Distribuzione casi per anno

Mensile

Analizzando invece la distribuzione dei casi nei diversi mesi dell'anno (Fig. 5), il numero più elevato è stato osservato nei mesi di gennaio e marzo, entrambi con 456 casi (10,1%), seguiti da maggio con 455 casi (10,1%) e febbraio con 446 casi (9,9%).

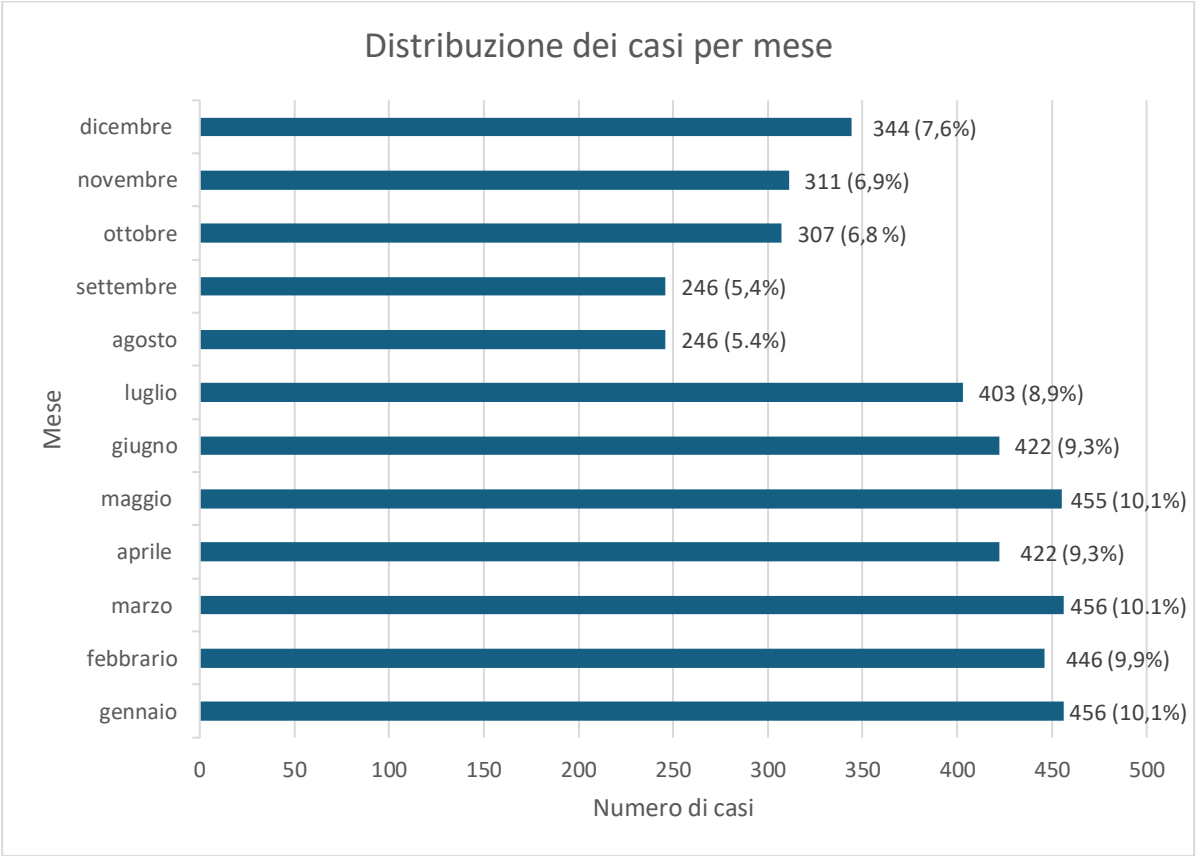


Figura 5 – Ditribuzione dei casi per mese

Considerando gli anni di studio completi 2024 e 2025, il totale dei casi analizzati per distribuzione mensile è di 3390. Di questi, 1812 casi (53,45%) si sono verificati nel periodo invernale (gen-feb-mar e ott-nov-dic).

Oraria

Per quanto riguarda la distribuzione nelle diverse fasce orarie (Fig. 6), il maggior numero di casi è stato registrato tra le 18:00 e le 24:00, con 1.672 casi (37,0%), seguito dalla fascia 12:00-17:59, con 1.356 casi (30,0%). Le fasce 06:00-11:59 e 00:01-05:59 hanno invece rappresentato rispettivamente 758 casi (16,8%) e 728 casi (16,1%).

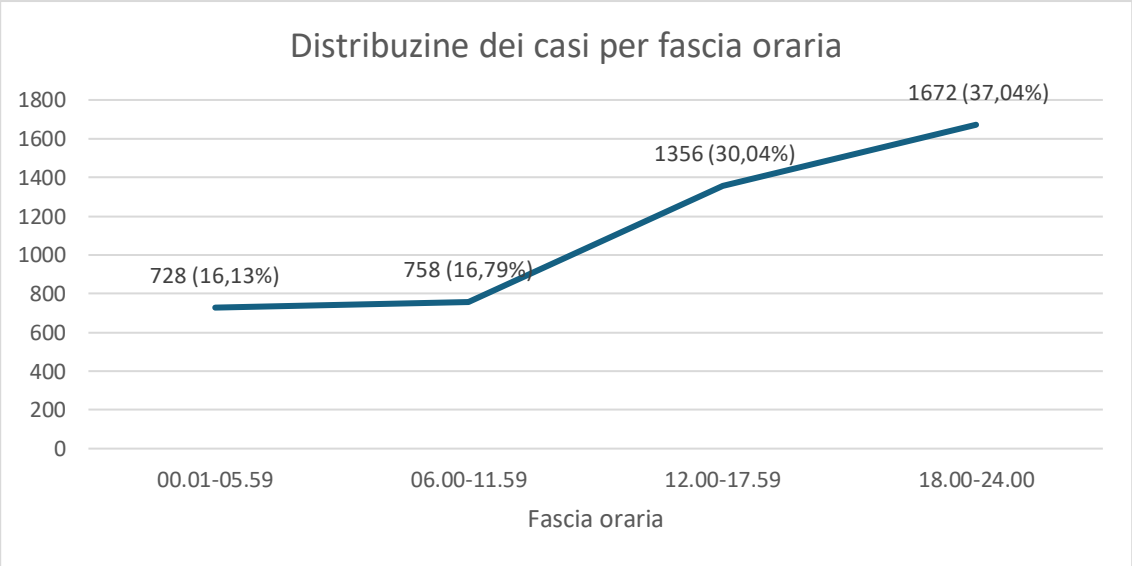


Figura 6 – Distribuzione dei casi per fascia oraria

Distribuzione geografica

La provenienza geografica dei casi (Fig. 7) ha interessato tutte le regioni italiane. La regione maggiormente rappresentata è risultata la Lombardia, con 1.002 casi (22,2%), seguita dal Piemonte, con 710 casi (15,7%), e dall'Emilia-Romagna, con 687 casi (15,2%).

Seguono il Lazio, con 401 casi (8,9%), la Sicilia, con 277 casi (6,1%), la Liguria, con 258 casi (5,7%), e il Veneto, con 244 casi (5,4%). Le restanti regioni hanno presentato frequenze inferiori. Sono stati inoltre registrati 9 casi provenienti dall'estero (0,2%), mentre in 7 casi (0,2%) non è stato possibile registrare la provenienza.

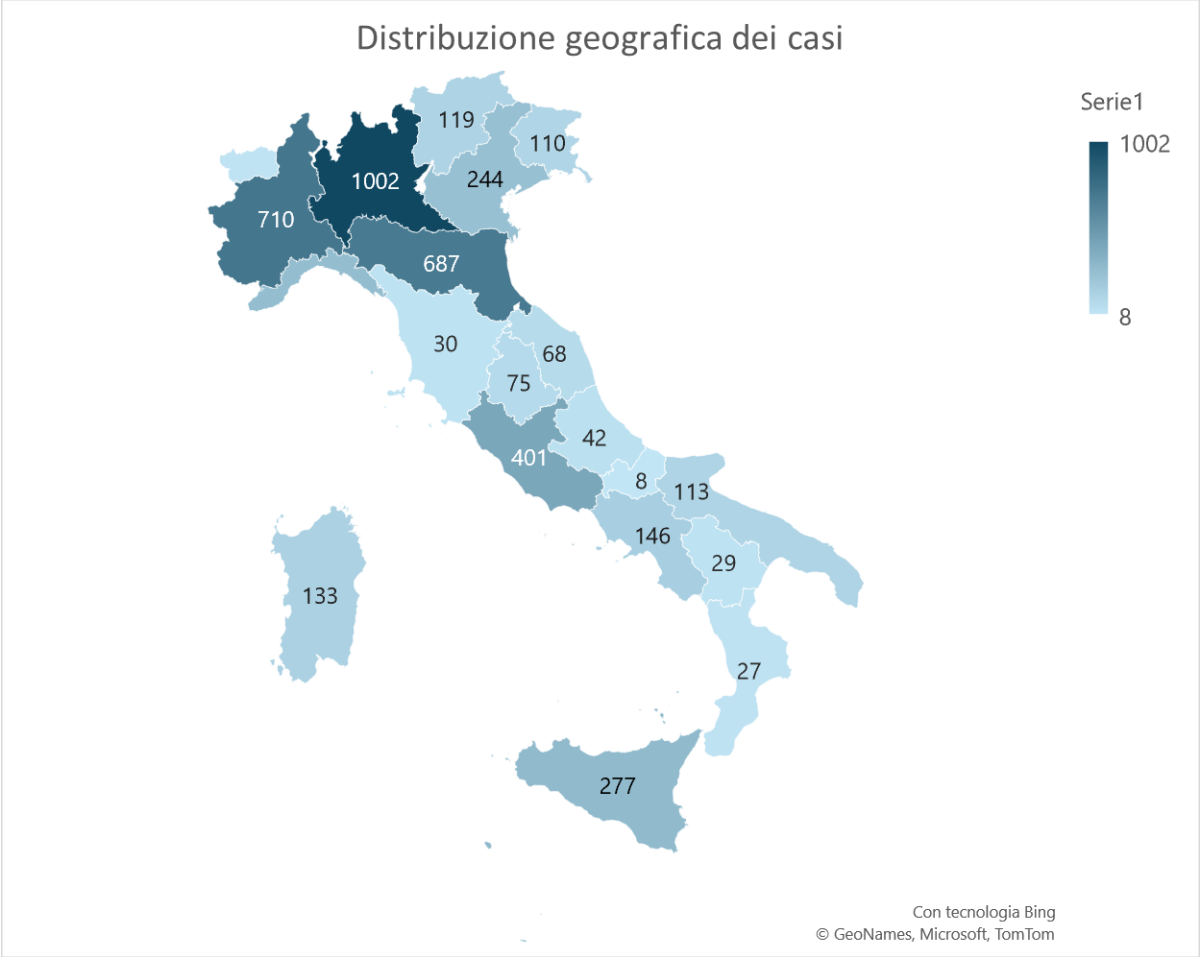


Figura 7 – Distribuzione geografica dei casi

Caratteristiche demografiche

Sesso

Per quanto riguarda il sesso dei pazienti (Fig. 8), la casistica mostra una prevalenza del sesso femminile, rappresentato da 2.962 casi (65,6%), rispetto ai 1.552 casi di sesso maschile (34,4%).

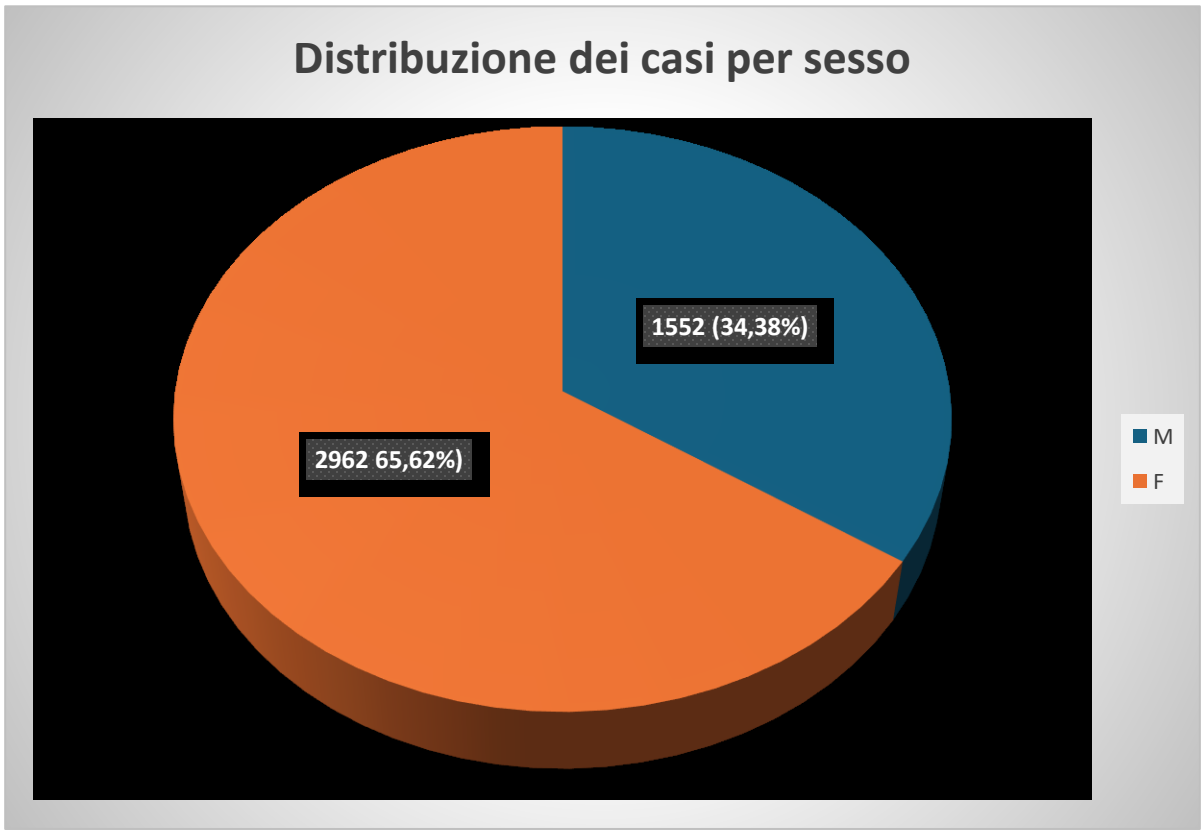


Figura 8 – Distribuzione dei casi per sesso

Età

Suddividendo la popolazione per età (Fig. 9), 1.790 casi (39,7%) hanno riguardato soggetti pediatrici (età inferiore ai 18 anni), mentre 2.724 casi (60,3%) hanno riguardato pazienti adulti.

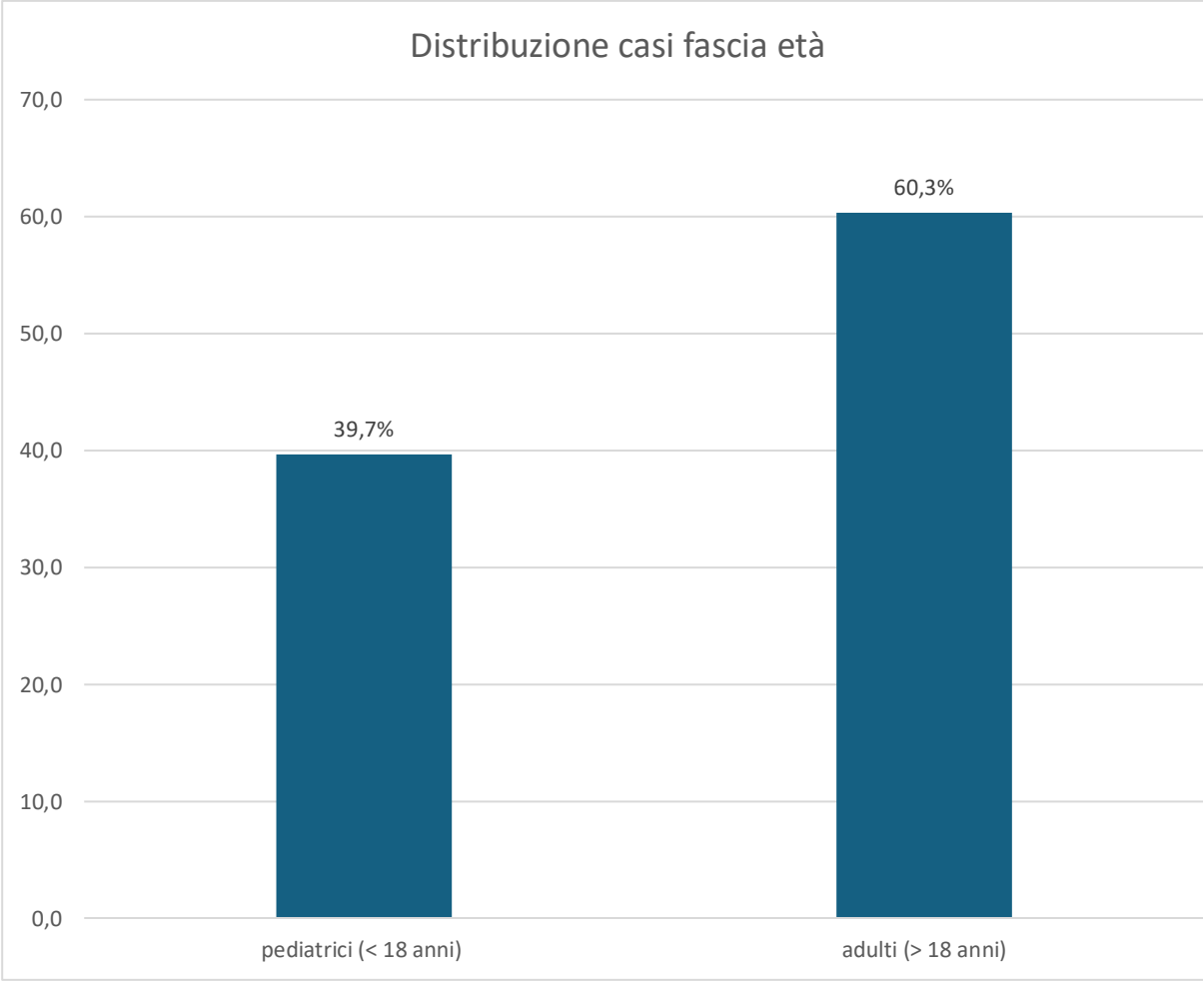


Figura 9 - Distribuzione dei casi per fascia età

Considerando la popolazione pediatrica della casistica (1.790 casi; 39,7%; Fig. 10), la fascia di età maggiormente rappresentata è risultata quella compresa tra 0 e 2 anni, con 678/1.790 casi (37,9%). Seguono gli adolescenti di 15-17 anni, con 515 casi (28,8%), mentre sono risultati meno frequenti i casi nelle fasce intermedie: 237 casi tra 3 e 5 anni, 83 tra 6 e 8 anni, 48 tra 9 e 11 anni e 229 tra 12 e 14 anni.

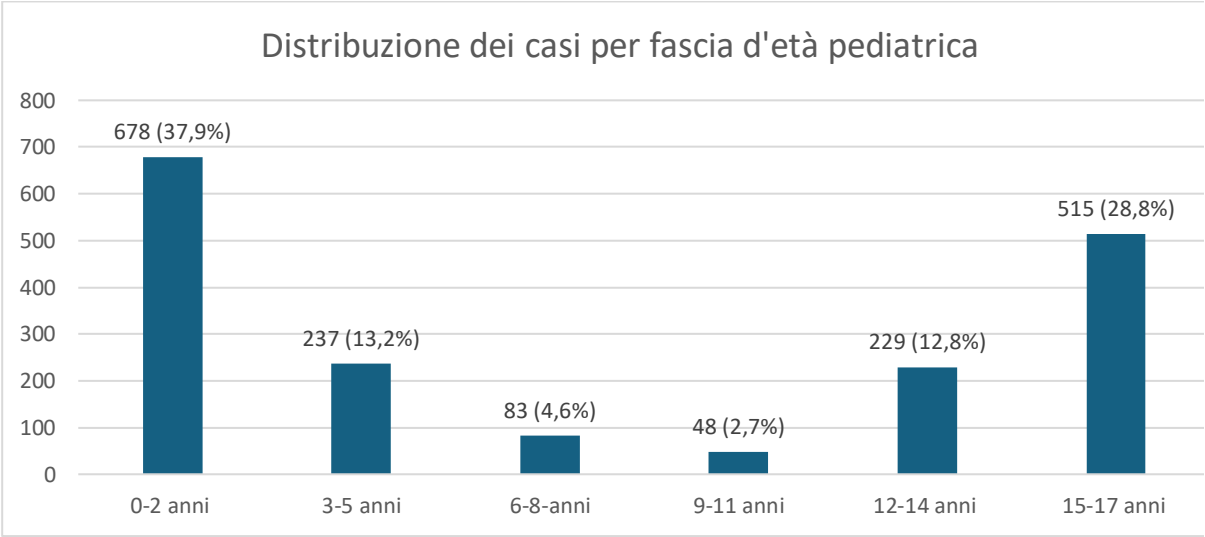


Figura 10 - Distribuzione dei casi per fascia età pediatrica

Tra gli adulti (Fig.11), la fascia più numerosa è risultata quella compresa tra 18 e 30 anni, con 1.185/2724 casi (43,5%). Seguono i soggetti di 31-50 anni, con 820 casi (30,1%), quelli di 51-70 anni, con 504 casi (18,5%), e infine i pazienti di età superiore a 70 anni, con 215 casi (7,9%).

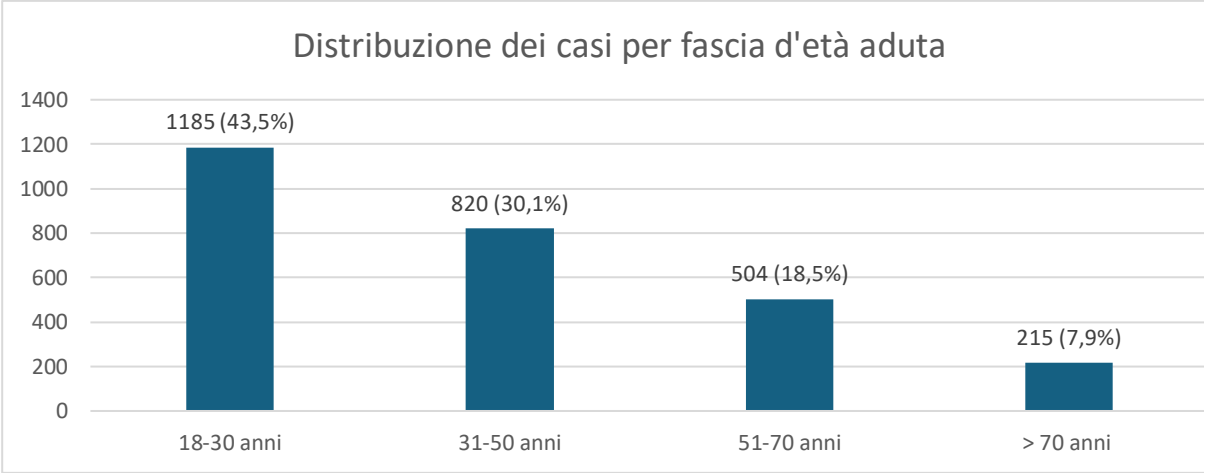


Figura 11 - Distribuzione dei casi per fascia età adulta

Considerando tutti i pazienti della casistica, le fasce di età maggiormente coinvolte nelle esposizioni a paracetamolo sono i bambini molto piccoli (0-5 anni; 915 casi; 20,3%), gli adolescenti (15-17 anni; 515 casi; 11,4%) e i giovani (18-30 anni; 1.185 casi; 26,3%).

Caratteristiche dell'esposizione

Modalità di esposizione

Considerando le circostanze dell'intossicazione (Fig. 12), la maggior parte dei casi è risultata di natura volontaria, con 2.669/4.514 casi (59,1%).

Le esposizioni accidentali sono state invece 1.845/4.514 (40,9%).

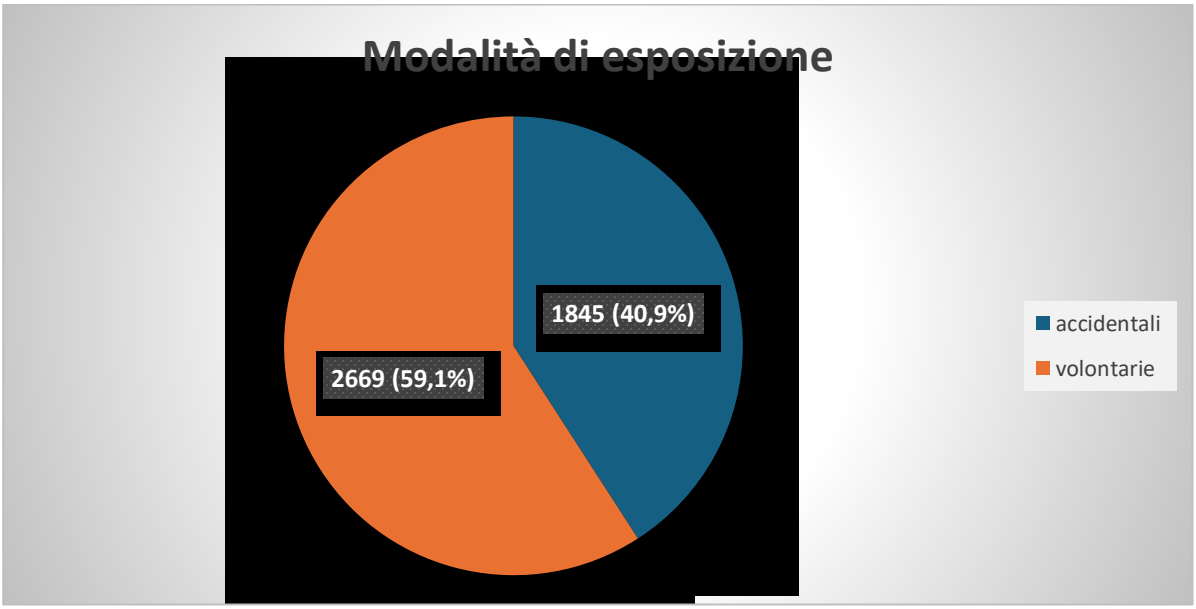


Figura 12 – Modalità di esposizione

Esposizioni accidentali: errori terapeutici

All'interno dei casi accidentali, sono stati analizzati gli errori terapeutici (ET; 841/1.845 casi; 45,6%). La tipologia nettamente più frequente di ET è rappresentata dagli errori di somministrazione o assunzione, osservati in 806/841 casi, pari al 95,8% degli errori terapeutici individuati.
Gli errori di prescrizione o dispensazione sono stati 21 (2,5%), gli errori di conservazione 11 (1,3%) e gli errori di trascrizione o interpretazione 3 (0,4%).

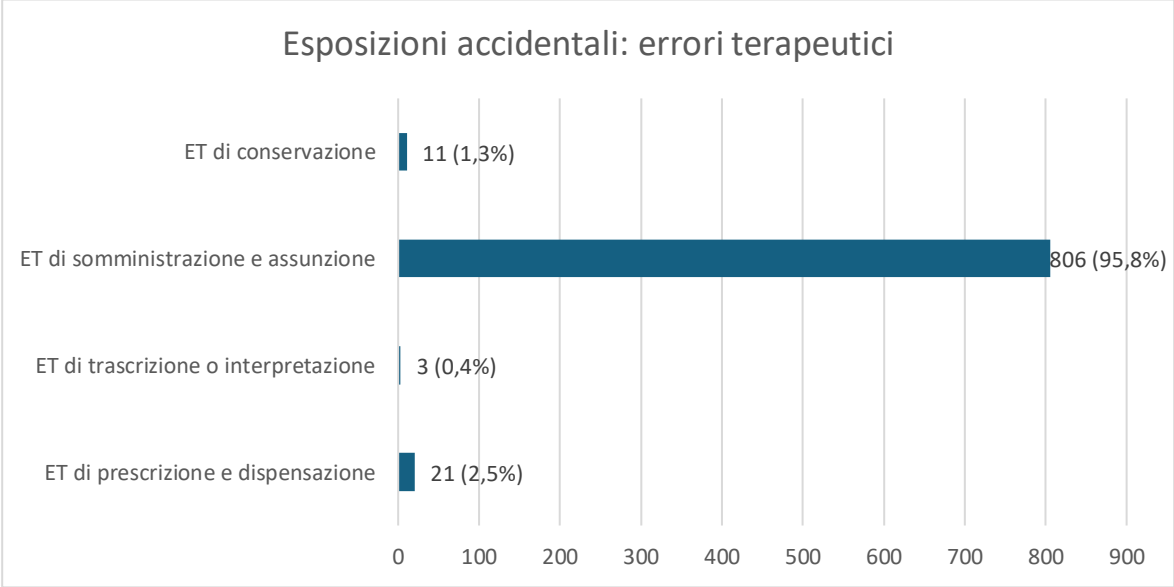


Figura 13 – Tipologia di errore terapeutico. ET di prescrizione e dispensazione = Riguarda la scelta sbagliata del farmaco, della dose o la scrittura poco chiara della ricetta; ET di trascrizione o interpretazione= Avviene quando si legge male la prescrizione medica o si fraintendono le dosi e gli orari; ET di somministrazione e assunzione= Si verifica quando il farmaco viene dato alla persona sbagliata, nell'orario errato o con una via di somministrazione non corretta; ET di conservazione= Accade se il medicinale è tenuto a temperature errate o oltre la data di scadenza.

Tra gli ET di somministrazione/assunzione, la categoria di pazienti più coinvolta è quella pediatrica (569/806 casi; 70,6%). In particolare, più della metà i bambini coinvolti in ET di somministrazione aveva meno di 2 anni (364/569 casi; 63,9%).

Tipologia di esposizione (pura o mista)

I casi sono stati valutati in base alle sostanze (solo paracetamolo – intossicazioni pure, paracetamolo + altre sostanze – intossicazioni miste) complessivamente coinvolte nell'esposizione (Fig. 13).

In 2.485 casi (55,1%) l'esposizione ha riguardato esclusivamente paracetamolo (es. Tachipirina). In 1.853 casi (41,1%) il paracetamolo è stato invece assunto contemporaneamente ad altre sostanze (es. sostanze d'abuso, alcol, prodotti domestici, altri farmaci).

In ulteriori 176 casi (3,9%) è stata identificata l'assunzione di un medicinale contenente paracetamolo in associazione a dose fissa con un altro principio attivo.

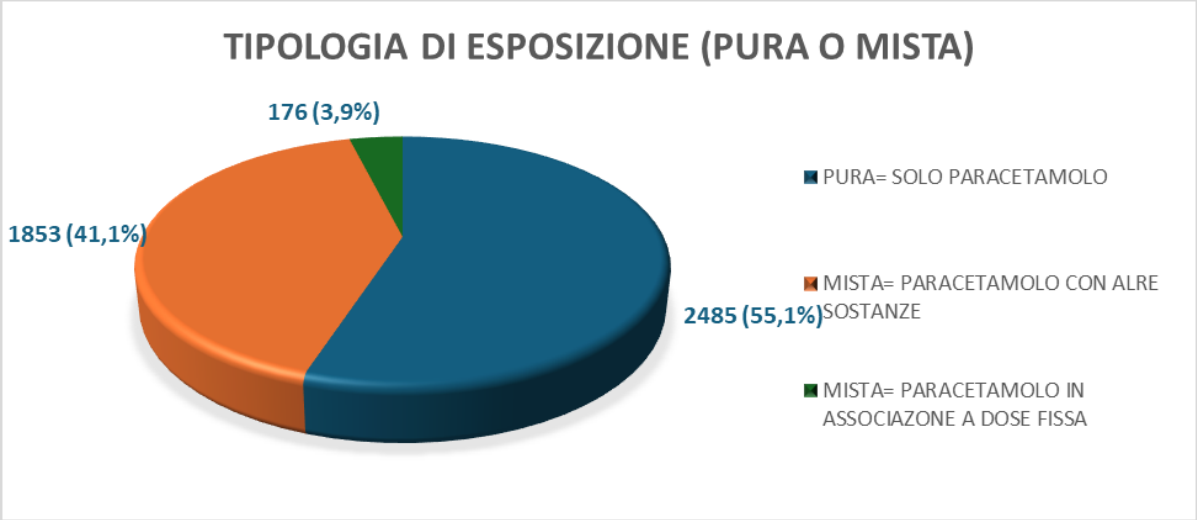


Figura 14 – Tipologia di esposizione (pura o mista)

Esposizione volontarie negli adolescenti: paracetamol challange

Sono stati analizzati tutti i casi riguardanti pre-adolescenti e adolescenti (9-17 anni) che hanno assunto volontariamente paracetamolo (intossicazioni volontarie pure) a scopo di abuso/overdose/gesto dimostrativo/tentativo anticonservativo (374/4.514 casi; 8,3%). La distribuzione annuale è la seguente: 129 casi nel 2024, 136 nel 2025, 109 nel 2026. La maggior parte delle intossicazioni volontarie pure da paracetamolo in adolescenti (9-17 anni) ha riguardato soggetti di sesso femminile (319/374 casi; 85,3%). Questo dato risulta coerente con quanto osservato nella casistica del Centro Antiveleni (CAV) di Pavia negli anni precedenti, nella quale la proporzione di soggetti di sesso femminile era pari all'86,46% nel 2024. Questo dato, seppur limitato alle intossicazioni da paracetamolo, si inserisce nei i trend di consumo di farmaci senza obbligo di prescrizione non a scopo medico tra i giovani (teenager) Europei che mostrano una prevalenza (F 16% vs M 11%) di intossicazioni nelle pazienti di sesso femminile rispetto al sesso maschile [401].

Formulazioni farmaceutiche coinvolte

Per quanto riguarda la formulazione farmaceutica (Fig. 15) del paracetamolo o dei medicinali contenenti paracetamolo, la forma maggiormente rappresentata è risultata nettamente quella in compresse, identificata in 73,43% dei casi.

Seguono lo sciroppo 8,55 % dei casi, le supposte, in 7,62% dei casi, le gocce, in 5,99% dei casi, le bustine, in 2,89% dei casi, e la formulazione endovenosa, individuata in 1,48% dei casi.

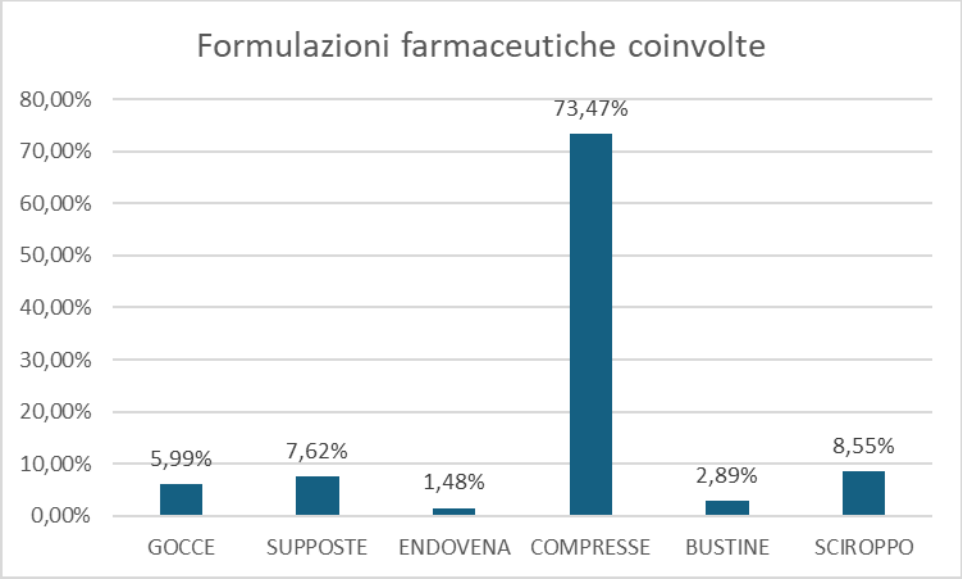


Figura 15 – Formulazioni farmaceutiche coinvolte

Trattamento antidotico

Il ricorso al trattamento antidotico con N-acetilcisteina (NAC) (Fig. 16) è stato documentato in 1.883 casi (41,7%), mentre nei restanti 2.631 casi (58,3%) il trattamento non è stato necessario.

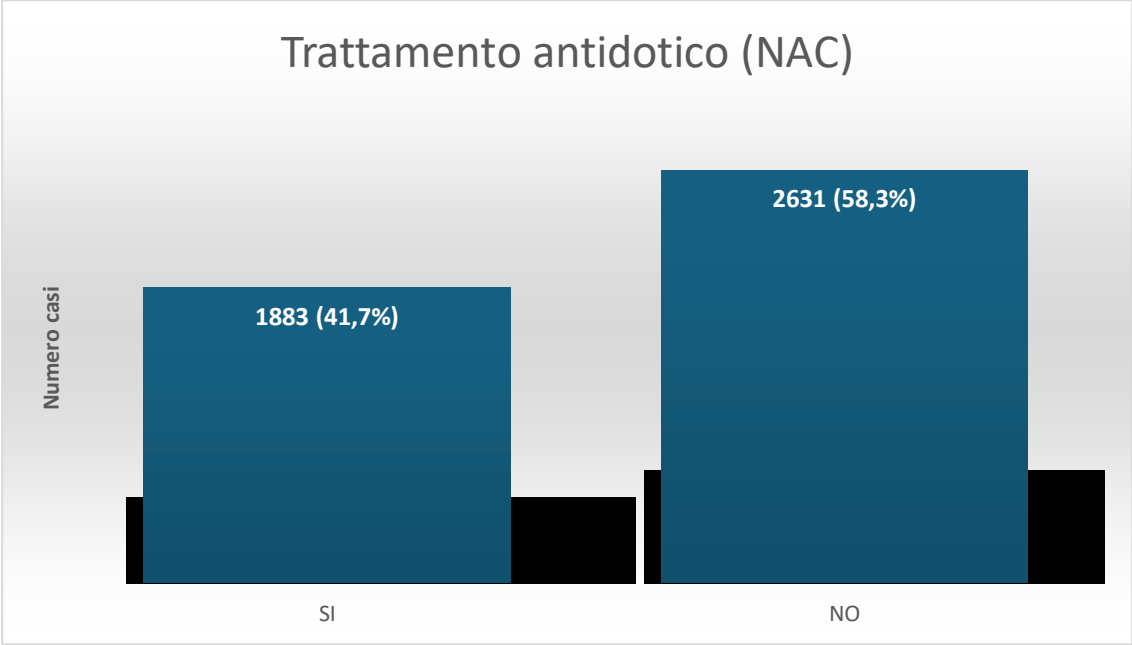


Figura 16 – Trattamento antidotico (NAC)

Trattamento antidotico

Infine, è stata valutata la presenza di epatite nell'ambito dell'intossicazione da paracetamolo.

Lo sviluppo di epatite è stato documentato in 23 dei 4.514 casi analizzati (0,5%), mentre nei restanti 4.491 casi (99,5%) tale complicanza non è stata rilevata.

DISCUSSIONE

Il paracetamolo rappresenta uno dei medicinali analgesici e antipiretici maggiormente utilizzati nella pratica clinica e nell'automedicazione, grazie alla sua efficacia, alla disponibilità di numerose formulazioni e al favorevole profilo di sicurezza quando assunto alle dosi raccomandate. Inoltre, la maggior parte delle formulazioni non ha obbligo di prescrizione. Proprio la sua ampia diffusione, tuttavia, rende particolarmente rilevante l'analisi delle esposizioni accidentali e volontarie, poiché la facilità di accesso al farmaco e la frequente percezione di una sua sostanziale innocuità possono favorire sia errori terapeutici sia episodi di sovradosaggio intenzionale.

La casistica del CAV di Pavia analizzata nel presente studio include 4.514 richieste di consulenza relative a esposizione a paracetamolo verificatesi in un periodo di 2 anni e 7 mesi (01 gennaio 2024 - il 31 luglio 2026). La numerosità complessiva dei casi evidenzia come il paracetamolo rappresenti un farmaco frequentemente coinvolto nelle richieste di consulenza tossicologica che giungono al CAV.

Nel 2024 sono stati registrati 1.575 casi e nel 2025 1.815, mentre nel 2026 (gen-lug) sono stati rilevati 1.124 casi. L'incremento progressivo delle esposizioni a paracetamolo riflette l'incremento delle richieste di consulenza per tutti gli agenti che vengono gestite dal CAV di Pavia annualmente. Negli anni di cui sono stati analizzati tutti i mesi (2024-2025; tot. 3390 casi), la maggior parte delle esposizioni a paracetamolo si è verificata nel periodo invernale (53,5%). Questo dato potrebbe correlare con il maggior utilizzo di paracetamolo a scopo antipiretico per il trattamento delle sindromi influenzali tipiche dei mesi più freddi. Un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dalla distribuzione delle richieste nell'arco della giornata. I dati evidenziano una maggiore concentrazione nelle fasce pomeridiana (12.00–18.00) e serale (18.00–24.00), nelle quali si registrano rispettivamente 1.356 (30%) e 1.672 casi (37%). Si tratta di fasce orarie caratterizzate, in particolare al termine della giornata lavorativa, da una maggiore presenza di fattori quali stress e stanchezza, che possono incidere negativamente sull'attenzione e sulla corretta gestione delle terapie domiciliari. Tali condizioni possono infatti determinare un aumento del rischio di errori nella somministrazione o nell'assunzione dei farmaci.

I CAV non hanno competenza territoriale e ricevono richieste di consulenza specialistica da tutto il territorio nazionale. Nell'ambito della casistca esaminata, questo dato è confermato (sono stati registrati casi provenienti da tutte le regioni Italiane). La maggior quantità di casi provenienti da Lombardia, Piemonte ed Emilia-Romagna può essere correlata alla collocazione territoriale del Centro Antiveleni di Pavia oltre che alla numerosità della popolazione di queste regioni.

Nella casistica si osserva una prevalenza del sesso femminile (65,6%). Questo dato è in linea con alcuni dati di letteratura che descrivono le intossicazioni da farmaci senza obbligo di prescrizione (soprattutto nella fascia adoloscenziale) [401].

I pazienti con esposizione a paracetamolo della casistica hanno età compresa tra 0 e 96 anni. Questo dato conferma la grande diffusione dell'utilizzo di paracetamolo in tutte le fasce di età.

All'interno della popolazione pediatrica (39,7%) si distinguono due gruppi particolarmente numerosi, che sembrano essere legati a situazioni e modalità di esposizione differenti.
La fascia tra 0 e 2 anni comprende 678/1.790 casi (37,9%), risultando la più numerosa tra i soggetti pediatrici. Nei bambini molto piccoli si verificano con maggiore frequenza errori legati alla somministrazione da parte dell'adulto/care giver, soprattutto considerando la disponibilità di formulazioni liquide in gocce (es. 100 mg/mL; flacone 30 mL) e sciroppo (24 mg/mL; flacone 120 mL) destinate proprio all'età pediatrica. In questa fascia di età, la corretta determinazione della dose e dei tempi di somministrazione riveste particolare importanza, perché la posologia viene calcolata in funzione del peso corporeo e la presenza di differenti concentrazioni, dosatori diversi e forme farmaceutiche differenti ma simili nell'apparenza esterna (farmaci LASA; es. Tachipirina Fig. 17) può aumentare il rischio di errore.



Figura 17. Esempio di formulazioni diverse di Tachipirina

Un andamento differente emerge invece durante l'adolescenza. Dopo una progressiva diminuzione nelle fasce di età comprese tra 3 e 11 anni, il numero dei casi aumenta nuovamente tra 12 e 14 anni e soprattutto tra 15 e 17 anni, fascia nella quale sono stati osservati 515 casi (28,8%). La fascia di età adolescenziale è maggiormente interessata dalle esposizioni volontarie a paracetamolo (471/515; 91,5%). Negli ultimi anni, infatti, è stata posta crescente attenzione agli episodi di sovradosaggio volontario di paracetamolo nei giovani, anche in relazione alla diffusione via social media della cosiddetta Paracetamol Challenge. È tuttavia fondamentale evitare una sovrapposizione automatica tra questi fenomeni. Come riportato da AIFA, pur essendo documentato un numero significativo di sovradosaggi intenzionali negli adolescenti, non è stato osservato un incremento dei casi tale da dimostrare un andamento crescente nel tempo né sono emersi elementi sufficienti per attribuirli direttamente a fenomeni imitativi o a challenge diffuse attraverso i social network. Nella casistica esaminata non sono stati individuati casi di intossicazione intenzionale pura da paracetamolo riconducibili a social media challanges (es. "TikTok paracetamol challenge", "sfida delle influencer", "sballo da Dafalgan") nei pazienti adolescenti. Inoltre, nessun paziente ha riferito di aver assunto paracetamolo con finalità ricreative.

Il monitoraggio attivo dei fenomeni emergenti e l'innalzamento del livello di allerta (sorveglianza attiva) rappresentano componenti fondamentali dell'attività dei Centri Antiveleni, nell'ambito della quale il farmacista svolge un ruolo rilevante nell'identificazione e nella valutazione dei potenziali rischi. In tale contesto, AIFA e CAV hanno collaborato alla diffusione di un'allerta rivolta alla popolazione, con l'obiettivo di sensibilizzare sui potenziali rischi associati a queste pratiche, prevenirne la diffusione e promuovere un uso corretto e consapevole del paracetamolo [398].

L'elevato numero di casi osservato nelle fasce adolescenziali costituisce un segnale di attenzione, ma non consente di stabilire la motivazione specifica dei singoli gesti né, tantomeno, di ricondurli direttamente a una challenge. Il dato appare piuttosto coerente con un problema più ampio rappresentato dall'assunzione intenzionale di medicinali in una fase della vita caratterizzata da particolare vulnerabilità. Tali episodi possono essere associati a gesti impulsivi o dimostrativi, disagio psicologico, conflitti personali e familiari o comportamenti autolesivi e non implicano necessariamente un'intenzione suicidaria chiaramente definita. A rendere il paracetamolo particolarmente coinvolto contribuiscono inoltre la sua semplice reperibilità e la percezione, spesso non corretta, di un farmaco scarsamente pericoloso.

Anche nell'età adulta il maggior numero di esposizioni si concentra nelle fasce più giovani. In particolare, i soggetti tra 18 e 30 anni rappresentano 1.185/2.724 casi (43,5%), costituendo la singola classe di età

più numerosa dell'intera casistica; seguono i soggetti tra 31 e 50 anni con 820 casi (30,1%), quelli tra 51 e 70 anni con 504 casi (18,5%) e gli ultrasettantenni con 215 casi (7,9%). Si osserva pertanto una progressiva riduzione della numerosità con l'aumentare dell'età. L'elevata rappresentazione dei giovani adulti, insieme all'incremento già osservato nella fascia 15–17 anni, suggerisce come il periodo compreso tra la tarda adolescenza e la prima età adulta costituisca una fase particolarmente significativa nell'ambito delle esposizioni a paracetamolo analizzate.

Nella casistica complessiva, le esposizioni volontarie (miste o pure) sono risultate 2.669, pari al 59,1%, mentre quelle accidentali sono state 1.845 (40,9%). Il paracetamolo non emerge quindi soltanto come farmaco coinvolto in errori terapeutici o esposizioni involontarie, ma anche come sostanza frequentemente utilizzata nei sovradosaggi intenzionali. Tale dato assume particolare rilevanza alla luce dell'elevata diffusione del medicinale nella popolazione generale e della sua facile reperibilità, caratteristiche che possono renderlo facilmente disponibile.

Allo stesso tempo, non deve essere sottovalutata la quota di esposizioni accidentali, che rappresenta comunque oltre un terzo della casistica. All'interno di questo gruppo assumono particolare interesse gli errori terapeutici, perché costituiscono eventi almeno in parte prevenibili attraverso una corretta gestione del medicinale, una maggiore informazione del paziente e del caregiver e l'intervento dei professionisti sanitari. Nella presente analisi delle esposizioni accidentali sono stati individuati 841/1.845 casi (45,6%) riconducibili a errore terapeutico. La tipologia nettamente predominante è rappresentata dagli errori di somministrazione o assunzione, osservati in 806 casi, cioè circa il 95,8% degli errori individuati. Molto meno frequenti risultano invece gli errori di prescrizione o dispensazione, quelli di conservazione e quelli di trascrizione o interpretazione.

La netta prevalenza degli errori che si verificano nella fase di utilizzo del medicinale suggerisce come una delle principali aree di intervento preventivo sia rappresentata proprio dal momento in cui il farmaco viene materialmente somministrato o assunto. Il dato è coerente con la grande diffusione del paracetamolo nell'automedicazione e con l'esistenza di numerose formulazioni, dosaggi e medicinali contenenti il medesimo principio attivo (Fig. 17). La contemporanea disponibilità domestica di più prodotti può infatti favorire assunzioni ravvicinate, duplicazioni involontarie o errori nella determinazione della quantità corretta, soprattutto nei bambini, nei quali il dosaggio deve essere adattato al peso corporeo, e nei soggetti anziani o sottoposti a politerapia. Anche la presenza di paracetamolo all'interno di medicinali di associazione può rendere meno immediato per il paziente riconoscere la quantità complessivamente assunta.

Un ulteriore aspetto di interesse riguarda le intossicazioni che coinvolgono esclusivamente il paracetamolo come agente causa di intossicazione (intossicazioni pure; 55,1%) rispetto alle intossicazioni miste (41,1%), dovute all'assunzione di paracetamolo con altre sostanze come alcol, altri farmaci, sostanze d'abuso e/o prodotti domestici. Il paracetamolo era presente all'interno di un medicinale in associazione a dose fissa con uno o più principi attivi nel 3,9% dei casi.

La presenza di una quota così rilevante di coassunzioni rappresenta un elemento importante dal punto di vista tossicologico, poiché rende la gestione clinica potenzialmente più complessa. Nei casi in cui il paracetamolo sia assunto insieme ad altre sostanze, infatti, il quadro osservato non può essere attribuito necessariamente al solo acetaminofene e possono intervenire effetti differenti o sovrapposti. Questo aspetto assume particolare rilevanza soprattutto nei sovradosaggi volontari, nei quali l'assunzione contemporanea di più xenobiotici può riflettere la disponibilità di più prodotti.

La distinzione tra coassunzione e associazione a dose fissa è inoltre utile perché identifica due problematiche differenti. Nel primo caso il paziente assume più sostanze separatamente, mentre nel secondo il paracetamolo è già contenuto nello stesso medicinale insieme ad altri principi attivi. Quest'ultima condizione può aumentare il rischio di un'assunzione inconsapevole di paracetamolo, soprattutto quando il paziente identifica il prodotto principalmente in base alla sua indicazione terapeutica o al nome commerciale e non presta attenzione alla composizione. Questo elemento si inserisce nel tema della prevenzione dell'errore terapeutico e sottolinea l'importanza di una corretta informazione sul contenuto dei medicinali.

La rilevanza del problema è ulteriormente evidenziata dall'ampia disponibilità del paracetamolo in diverse formulazioni farmaceutiche e tipologie di prodotto. Nella casistica esaminata, le compresse rappresentano la formulazione maggiormente riscontrata, con una percentuale pari al 73,43% dei casi. Seguono lo sciroppo, che costituisce l'8,55% dei casi, le supposte (7,62%), le gocce (5,99%), le bustine (2,89%) e, infine, la formulazione per via endovenosa, rilevata nell'1,48% dei casi. La predominanza delle compresse appare coerente con la loro ampia diffusione e con il loro utilizzo soprattutto nell'adulto e nell'adolescente. I farmaci più noti in Italia a base di paracetamolo compresse sono, nella maggior parte dei casi, dispensati senza obbligo di prescrizione. Si tratta inoltre di una formulazione facilmente conservabile e frequentemente presente nell'ambiente domestico, caratteristiche che possono contribuire alla sua disponibilità sia nelle assunzioni terapeutiche sia negli episodi intenzionali. Il dato assume quindi particolare interesse se messo in relazione con l'elevata percentuale di esposizioni volontarie e con la maggiore numerosità osservata tra adolescenti più grandi e giovani adulti.

Le formulazioni liquide e rettali, al contrario, risultano meno frequenti nell'intera casistica ma mantengono un particolare rilievo soprattutto nell'ambito pediatrico. Sciroppi, gocce e supposte sono infatti formulazioni comunemente impiegate nei bambini e possono essere maggiormente coinvolte in

errori di dosaggio o di somministrazione. In questa fascia di popolazione la possibilità di errore può essere favorita dalla necessità di adattare la quantità somministrata al peso corporeo, dalla presenza di concentrazioni differenti e dall'utilizzo di dispositivi di misurazione non sempre interpretati correttamente.
La disponibilità di molteplici formulazioni costituisce quindi un vantaggio terapeutico, perché consente di adattare la somministrazione alle caratteristiche del paziente, ma può contemporaneamente introdurre elementi di complessità. L'utilizzo contemporaneo di più prodotti contenenti paracetamolo o la sostituzione di una formulazione con un'altra senza una corretta rivalutazione della dose può determinare infatti un superamento involontario delle quantità raccomandate. Nella casistica sono stati inoltre documentati alcuni casi nei quali erano coinvolte più formulazioni, confermando come la caratterizzazione dell'esposizione debba considerare non soltanto il principio attivo, ma anche la forma farmaceutica e la concentrazione effettivamente assunta.

Un ulteriore dato di particolare interesse riguarda la somministrazione dell'antidoto N-acetilcisteina (NAC), utilizzato nei casi di assunzione di dosi tossiche di paracetamolo, anche in assenza di segni o sintomi clinici di intossicazione. Nella casistica analizzata, il trattamento con NAC è stato effettuato in 1.883 casi, pari al 41,7% del totale. Questo dato evidenzia come in una quota rilevante dei casi sia stata assunta una quantità di paracetamolo potenzialmente tossica, associata a un rischio di sviluppo di danno epatico. Nella pratica clinica in Italia, le dosi di paracetamolo considerate tossiche sono generalmente superiori a 7 g nell'adulto e a 150 mg/kg nelle 24 ore nel bambino.
L'impiego della N-acetilcisteina rappresenta uno dei principali elementi nella gestione dell'intossicazione da paracetamolo. La sua efficacia è strettamente legata alla tempestività della somministrazione: il trattamento è particolarmente efficace quando iniziato precocemente dopo l'ingestione, soprattutto entro le prime ore anche in assenza di segni o sintomi manifesti di danno epatico. Il ricorso all'antidoto non deve tuttavia essere interpretato come indicatore diretto della gravità prognostica di tutti i casi trattati. La decisione di somministrare NAC dipende infatti da diversi elementi, tra cui dose riferita, concentrazione sierica di paracetamolo, tempo trascorso dall'ingestione e attendibilità dell'anamnesi. In presenza di informazioni incomplete o incerte, il trattamento può essere iniziato in via prudenziale e successivamente rivalutato. Per questo motivo, il numero di pazienti trattati non coincide necessariamente con quello dei casi che avrebbero sviluppato un danno epatico in assenza di terapia.

Nella casistica complessiva l'epatite è stata documentata in 23 dei 4.514 casi analizzati, pari allo 0,5%.

La frequenza osservata suggerisce come, nella maggior parte delle esposizioni, non sia stato documentato un danno epatico clinicamente evidente. Questo risultato deve tuttavia essere interpretato con cautela. Trattandosi di uno studio retrospettivo, per alcuni pazienti potrebbero non essere disponibili dati completi relativi al follow-up a lungo termine. È però plausibile ritenere che la valutazione precoce del rischio e il trattamento antidotico appropriato dei casi che presentavano indicazione abbiano contribuito a limitare la progressione verso forme più severe di tossicità. Il danno epatico si sviluppa quando la produzione del metabolita reattivo NAPQI supera la capacità di detossificazione del glutatione, determinando un progressivo danno cellulare fino alla necrosi epatocitaria. Il quadro clinico può essere inizialmente asintomatico, rendendo particolarmente importante il ricorso a una valutazione tossicologica tempestiva anche in assenza di segni clinici evidenti. Proprio l'assenza di sintomi precoci specifici rappresenta uno degli aspetti più insidiosi dell'intossicazione da paracetamolo. Nelle prime ore il paziente può presentare soltanto nausea, vomito o malessere generale, mentre il danno epatico può comparire successivamente. Questa caratteristica contribuisce probabilmente anche alla falsa percezione di sicurezza che può accompagnare l'assunzione del farmaco: un soggetto che abbia assunto una dose eccessiva può non avvertire immediatamente conseguenze rilevanti e sottovalutare quindi la necessità di rivolgersi tempestivamente ai servizi sanitari.

Le esposizioni volontarie costituiscono la maggior parte della casistica e coinvolgono in misura rilevante adolescenti e giovani adulti, mentre le esposizioni accidentali riguardano prevalentemente i bambini molto piccoli e, all'interno di questo sottogruppo, assumono particolare importanza gli errori terapeutici di somministrazione e assunzione. Si tratta di fenomeni differenti nelle cause e nelle modalità, ma accomunati dalla necessità di strategie preventive mirate.

Nel caso delle esposizioni volontarie, la prevenzione non può limitarsi alla sola informazione sul rischio tossicologico. In particolare nell'adolescente, è necessario considerare il contesto psicologico e sociale nel quale il gesto si verifica. La facilità di reperimento del paracetamolo e la sua immagine di farmaco di uso comune possono renderlo uno strumento facilmente disponibile in comportamenti impulsivi o autolesivi. Il dato emerso nella presente casistica rafforza quindi l'importanza di promuovere un uso consapevole del medicinale e di evitare messaggi che ne banalizzino i rischi.

Per le esposizioni accidentali, invece, le strategie preventive devono concentrarsi soprattutto sulla fase di utilizzo del medicinale. La forte predominanza degli errori di somministrazione e assunzione suggerisce l'utilità di ulteriori interventi rivolti direttamente al paziente e al caregiver: indicazioni chiare sulla dose, attenzione agli intervalli tra le somministrazioni, verifica del principio attivo contenuto nei

diversi prodotti e corretta conservazione dei medicinali. In ambito pediatrico è particolarmente importante che il dosaggio sia calcolato correttamente in relazione al peso del bambino e che vengano utilizzati dispositivi di misurazione adeguati. Il ruolo del farmacista e della farmacovigilanza assume partiocolare rielievo proprio in questo ambito.

Nel complesso, i risultati confermano quindi che il paracetamolo, pur essendo un farmaco sicuro quando utilizzato correttamente, mantiene una rilevanza tossicologica significativa proprio in virtù della sua diffusione e della facile disponibilità. La corretta informazione del paziente, la prevenzione degli errori terapeutici, l'attenzione alle fasce di popolazione maggiormente vulnerabili e il tempestivo accesso alla consulenza tossicologica rappresentano elementi fondamentali per ridurre il rischio di conseguenze cliniche associate all'uso improprio o al sovradosaggio del farmaco.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Alla luce dei dati analizzati nel presente studio, emerge l'importanza di promuovere un utilizzo corretto e consapevole del paracetamolo, un principio attivo ampiamente impiegato nella pratica clinica e nell'automedicazione, ma il cui uso inappropriato può comportare conseguenze anche gravi per la salute. Risulta pertanto fondamentale individuare strategie di prevenzione volte a ridurre il rischio di errori terapeutici, esposizioni accidentali e sovradosaggi, con particolare attenzione alle categorie di pazienti maggiormente vulnerabili.

A tale scopo, è possibile individuare alcune raccomandazioni:

- Promuovere un uso consapevole del paracetamolo, sensibilizzando la popolazione sui rischi associati a un'assunzione impropria, anche quando si tratta di un medicinale comunemente utilizzato e disponibile senza obbligo di prescrizione.
- Rispettare le dosi e gli intervalli di somministrazione raccomandati, evitando di superare le quantità massime previste e di prolungare il trattamento oltre il necessario senza consultare un professionista sanitario.
- Prestare particolare attenzione alla somministrazione in età pediatrica, assicurandosi che il dosaggio sia adeguato al peso corporeo del bambino e che vengano utilizzati dispositivi di misurazione appropriati.
- Evitare la contemporanea assunzione inconsapevole di più medicinali contenenti paracetamolo, verificando attentamente la composizione dei prodotti, soprattutto nel caso di formulazioni in associazione con altri principi attivi.
- Migliorare la comunicazione tra operatori sanitari, pazienti e caregiver, fornendo indicazioni chiare riguardo alla posologia, alla frequenza di somministrazione e ai possibili rischi derivanti da un utilizzo scorretto.
- Conservare i medicinali in luoghi sicuri e non accessibili ai bambini, mantenendoli preferibilmente nelle confezioni originali, per ridurre il rischio di ingestione accidentale e di confusione tra differenti preparazioni.
- Riconoscere tempestivamente le situazioni di possibile sovradosaggio, evitando di sottovalutare un'esposizione e rivolgendosi prontamente ai servizi sanitari o ai Centri Antiveleni, anche in assenza di sintomi iniziali.
- Valorizzare il ruolo del farmacista nella prevenzione degli errori terapeutici, attraverso un'attività di informazione, educazione sanitaria e consulenza al momento della dispensazione dei medicinali.
- Promuovere la segnalazione e il monitoraggio degli eventi avversi e degli errori terapeutici, contribuendo al miglioramento della sicurezza dei medicinali e all'individuazione delle situazioni di rischio.

Nel complesso, le considerazioni emerse sottolineano come la sicurezza nell'impiego del paracetamolo non dipenda esclusivamente dalle caratteristiche farmacologiche del principio attivo, ma anche dalle modalità con cui viene prescritto, dispensato e utilizzato. La prevenzione richiede pertanto un approccio condiviso, basato sull'informazione, sulla comunicazione e sulla collaborazione tra professionisti sanitari, autorità sanitarie, pazienti e caregiver.

In questo contesto, il farmacista riveste un ruolo fondamentale, rappresentando una figura sanitaria di riferimento per favorire un'automedicazione responsabile, prevenire gli errori di dosaggio e identificare possibili situazioni di rischio. Una maggiore consapevolezza dei pericoli associati all'uso improprio del paracetamolo, unita a interventi educativi mirati, può contribuire a ridurre le esposizioni evitabili e a promuovere un impiego più sicuro e appropriato del farmaco.

Bibliografia

1. Lee WM. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. Hepatology. 2007;46:966-970
2. Graudins A. Overdose with modified-release paracetamol (Panadol Osteo(R)) presenting to a metropolitan emergency medicine network: a case series. Emerg Med Australas. 2014;26:398-402
3. Pickering G, et al. A new transmucous-buccal formulation of acetaminophen for acute traumatic pain: a non-inferiority, randomized, double-blind, clinical trial. Pain Physician 2015;18:249-257
4. Wilson JT, et al. Efficacy, disposition, and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen and choline salicylate in young febrile children. Ther Drug Monit. 1982;4:147-180
5. Markey CM, et al. Quantitative studies of hydroperoxide reduction by prostaglandin H synthase. J Biol Chem. 1987;13:6266-6279
6. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Arch Biochem Biophys. 2001;387:273-280
7. Flower R, Vane J. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature. 1972;240:410-411
8. Aronoff DM, et al. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin Pharmacol Ther. 2006;79:9-19
9. Boutaud O, et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:7130-7135
10. Graham GG, Kieran FS. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther. 2005;12:46-55
11. Lucas R, et al. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclooxygenase. FASEB J. 2005;19:635-637
12. Muth-Selbach U, et al. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. Anesthesiology. 1999;91:231-239
13. Hinz B, et al. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. FASEB J. 2007;22:383-390
14. Murakami M, et al. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. J Biol Chem. 2000;276:32783-32792

15. Lee YS, et al. Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E2 release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation. Pain. 2007;129:279-286
16. Catella-Lawson F, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin N Engl J Med. 2001;345:1809-1817
17. Feldberg W, Gupta K. Pyrogen fever and prostaglandin-like activity in cerebrospinal fluid. J Physiol. 1973;228:41-53
18. Kozer E, et al. The association between acetaminophen concentration in the cerebrospinal fluids and temperature decline in febrile infants. Ther Drug Monit. 2007;29:819-823
19. Mallet C, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. PLoS One. 2010;5
20. Bonnefont J, et al. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. Anesthesiology. 2003;99:976-981
21. Pickering G, et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther. 2006;79:371-378
22. Alloui A, et al. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. Eur J Pharmacol. 2002;443:71-77
23. Pini L, et al. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. Eur J Pharm. 1996;308:31-40
24. Sandrini M, et al. Differential involvement of central B and 5-HT receptor subtypes in the antinociceptive effect of paracetamol. Inflamm Res. 2003;52:347-352
25. Kerckhove N, et al. Ca(v)3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. Pain. 2014;155:764-772
26. Ameer B, et al. Absolute and relative bioavailability of oral acetaminophen ¬ preparations. J Pharm Sci. 1983;72:955-958
27. Divoll M, et al. Effect of food on acetaminophen absorption in young and elderly subjects. J Clin Pharmacol. 1982;22:571-576
28. Forrest JAH, et al. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin Pharm. 1982;7:93-107
29. Douglas DR, et al. A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol). Acad Emerg Med. 1996;3:740-744
30. Halcomb S, et al. Pharmacokinetic effects of diphenhydramine or oxycodone in simulated acetaminophen overdose. Acad Emerg Med. 2005;12:169-172

31. Rawlins MD, et al. Pharmacokinetics of paracetamol after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol. 1977;11:283-286
32. Andreasen PB, Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. Acta Med Scand. 1979;624:99-105
33. Beck DH, et al. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. Anesth Analg 2000;90:431-436
34. Birmingham PK, et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. Anesthesiology. 1997;87:244-252
35. Hahn TW, et al. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. Br J Anaesth. 2000;85:512-519
36. Allegaert K, et al. Paracetamol pharmacokinetics and metabolism in young women BMC Anesthesiol. 2015;15:163
37. Flouvat B, et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. Int J Clin Pharm Ther. 2004;42:50-57
38. Gregoire N, et al. Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose. Clin Pharm Ther. 2007;81:401-405
39. Pettersson PH, et al. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48:867-870
40. Singla NK, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. Pain Pract 2012;12:523-532
41. Allegaert K, van den Anker J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous acetaminophen in neonates. Exp Rev Clin Pharmacol. 2011;4:713-718
42. Kulo A, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of intravenous paracetamol post caesarean delivery. Int J Obstet Anesth. 2012;21:125-128
43. Milligan TP, et al. Studies on paracetamol binding to serum proteins. Ann Clin Biochem 1994;31:492-496
44. Levy G, et al. Evidence of placental transfer of acetaminophen [letter]. Pediatrics. 1974;55:895
45. Notarianni L, et al. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. Br J Clin Pharmacol. 1987;24:63-67
46. Court MH DS, et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. J Pharm Exp Ther. 2001;299:998-1006

47. Mitchell JR, et al. Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. Clin Pharmacol Ther. 1974;16:676-684.)
48. Hazai E, et al. Reduction of toxic metabolite formation of acetaminophen. Biochem Biophys Res Commun. 2002;291:1089-1094
49. Manyike PT, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. Clin Pharmacol Ther. 2000;67:275-282
50. Corcoran GB, et al. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. Mol Pharmacol.1980;18:536-542
51. Mitchell JR, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV Protective role of glutathione. J Pharmacol Exp Ther. 1973;187:185-194)
52. Miller RP, et al. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. Clin Pharmacol Ther. 1976;19:676-684
53. Alhelail MA, et al. Clinical course of repeated supratherapeutic ingestion of acetaminophen. Clin Toxicol (Phila). 2011;4:713-718
54. Prescott LF, et al. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. Lancet. 1971;1:519-522
55. Bihari S, et al. Delayed and prolonged elevated serum paracetamol level after an overdose possible causes and implications. Crit Care Resus. 2011;13:275-277
56. Hendrickson RG, et al. Bactrian ("double hump") acetaminophen pharmacokinetics: a case series and review of the literature. J Med Toxicol. 2010;6:337-344
57. Smith SW, et al. Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmaco-kinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. Ann Pharmacother. 2008;42:1333-1339
58. Wang GS, et al. Hepatic failure despite early acetylcysteine following large acetaminophendiphenhydramine overdose. Pediatrics. 2011;127:e1077-e1080
59. Hart SG, et al. Evidence against deacetylation and for cytochrome P450-mediated activation in acetaminophen-induced nephrotoxicity in the CD-1 mouse. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;107:1-15
60. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. Br J Clin Pharmacol. 198010(suppl 2):291S-298S
61. Patten PE, et al. Cytochrome P450 enzymes involved in acetaminophen activation by rat and human liver microsomes and their kinetics. Chem Res Toxicol. 1993;6:511-518
62. Raucy JL, et al. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P-450 IIE1 and P-450 IA2. Arch Biochem Biophys. 1989;271:270-283

63. Thummel KE, et al. Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-benzoquinone imine by human CYP3A4. Biochem Pharmacol. 1993;45:1563-1569
64. Adjei AA, et al. Interindividual variability in acetaminophen sulfation by human fetal liver: implications for pharmacogenetic investigations of drug-induced birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008;82:155-165
65. Kostrubsky SE, et al. Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. Toxicol Sci. 2005;87:146-155
66. Reddyhoff D, et al. Timescale analysis of a mathematical model of acetaminophen metabolism and toxicity. J Theor Biol. 2015;386:132-146
67. Ben-Shachar R, et al. The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. Theor Biol Med Model. 2012;9:55
68. Davis M, et al. Paracetamol overdose in man: relationship between pattern of urinary metabolites and severity of liver damage. Q J Med. 1976;45:181-191
69. Prescott L. Drug conjugation in clinical toxicology. Biochem Soc Trans. 1984;12:96-99
70. Beringer RM, et al. Intravenous paracetamol overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. Arch Dis Child. 2011;96:307-308
71. Cook SF, et al. Population pharmacokinetics of intravenous paracetamol (acetaminophen) in preterm and term neonates: model development and external evaluation. Clin Pharmacokinet. 2016;55:107-119
72. Dart RC, Rumack BH. Intravenous acetaminophen in the United States: iatrogenic dosing errors. Pediatrics. 2012;129:349-353
73. Heard KJ, et al. Acetaminophen-cysteine adducts during therapeutic dosing and following overdose. BMC Gastroenterol. 2011;11:1-9
74. Milesi-Halle A, et al. Indocyanine green clearance varies as a function of N-acetylcysteine treatment in a murine model of acetaminophen toxicity. Chem Biol Interact. 2011;189:222-229
75. O'Malley GF, et al. Protein-derived acetaminophen-cysteine can be detected after repeated supratherapeutic ingestion of acetaminophen in the absence of hepatotoxicity. J Med Toxicol. 2015;11:317-320
76. Potter WZ, et al. Acetaminophen induced hepatic necrosis III: Cytochrome P450 mediated covalent binding in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 1973;187:203-210
77. Cohen SD, Khairallah EA. Selective protein arylation and acetaminophen-induced hepatotoxicity. Drug Metab Rev. 1997;29:59-77

78. Jollow DJ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II Role of covalent binding in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 1973;187:195-212
79. Josephy PD. The molecular toxicology of acetaminophen. Drug Metab Rev. 2005;37:581-594
80. Bujalska M. Effect of nonselective and selective opioid receptors antagonists on antinociceptive action of acetaminophen. Pol J Pharmacol. 2004;56:539-545
81. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. Toxicol Sci. 2006;89:31-41
82. James LP, et al. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation. Toxicol Sci. 2003;75:458-467
83. Heard K, et al. Paracetamol (acetaminophen) protein adduct concentrations during therapeutic dosing. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:562-568
84. Reid AB, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition in freshly isolated mouse hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2004;311:855-863
85. Bruno MK, et al. Antidotal effectiveness of N-acetylcysteine in reversing acetaminophen-induced hepatotoxicity: enhancement of the proteolysis of arylated proteins. Biochem Pharmacol. 1988;37:4319-4325
86. Gerber JG, et al. Effect of N-acetylcysteine on hepatic covalent binding of paracetamol (acetaminophen). Lancet. 1977;1:657-658
87. Xie Y, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;279:266-274
88. Dara L, et al. Receptor interacting protein kinase 1 mediates murine acetaminophen toxicity independent of the necrosome and not through necroptosis. Hepatology. 2015;62:1847-1857
89. Zhang YF, et al. Role of receptor interacting protein (RIP)1 on apoptosis-inducing factor-mediated necroptosis during acetaminophen-evoked acute liver failure in mice. Toxicol Lett. 2014;225:445-453
90. Raza H, John A. Differential cytotoxicity of acetaminophen in mouse macrophage J774.2 and human hepatoma HepG2 Cells: protection by diallyl sulfide. PLoS One. 2015;10:e0145965
91. Donnelly PG, et al. Inhibition of mitochondrial respiration in vivo is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Arch Toxicol. 1994;68:110-118
92. Cover C, et al. Pathophysiological role of the acute inflammatory response during acetaminophen hepatotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2006;216:98-107
93. Bender RP, et al. Acetyl-benzoquinone imine, the toxic metabolite of acetaminophen, is a topoisomerase poison II. Biochemistry. 2004;43:3731-3739

94. Shen W, et al. Acetaminophen induced cytotoxicity in cultured mouse hepatocytes: effects of Ca2+-endonuclease, repair DNA, and glutathione depletion inhibitors on DNA fragmentation and cell death. Toxicol Appl Pharmacol. 1992;112:34-40
95. Moore M, et al. The toxicity of acetaminophen and N-acetyl-p-benzoquinoneimine in isolated hepatocytes is associated with thiol depletion and increased cytosolic Ca2+. J Biol Chem. 1985;260:13035-13040
96. Tirmenstein MA, Nelson SD. Subcellular binding and effects on calcium homeostasis produced by acetaminophen and a non-hepatotoxic regioisomer 3-hydroxyacetoanilide in mouse liver. J Biol Chem. 1989;264:9814-9819
97. Tirmenstein MA, Nelson SD. Acetaminophen-induced oxidation of protein thiols: contributions of impaired thiol-metabolizing enzymes and the breakdown of adenosine nucleotides. J Biol Chem. 1990;265:3059-3065
98. Salhanick SD, et al. Endothelially derived nitric oxide affects the severity of early acetaminophen-induced hepatic injury in mice. Acad Emerg Med. 2006;13:479-485
99. Beyer RP, et al. Multicenter study of acetaminophen hepatotoxicity reveals the importance of biological endpoints in genomic analyses. Toxicol Sci. 2007;99:326-337
100. Jaeschke H, Liu J. Neutrophil depletion protects against murine acetaminophen hepatotoxicity: another perspective. Hepatology. 2007;45:1588-1589
101. Salhanick SD, et al. Hyperbaric oxygen reduces acetaminophen toxicity and increases HIF-1alpha expression. Acad Emerg Med. 2006;13:707-714
102. Gujral JS, et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? Toxicol Sci. 2002;67:322-328
103. Antoine DJ, et al. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. J Hepatol. 2012;56:1070-1079
104. Antoine DJ, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. Hepatology. 2013;58:777-787
105. Dear JW, et al. Early detection of paracetamol toxicity using circulating liver microRNA and markers of cell necrosis. Br J Clin Pharmacol. 2014;77:904-905
106. Lewis PJ, et al. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury. Hepatology. 2011;54:1767-1776
107. Manov I, et al. N-acetylcysteine does not protect HepG2 cells against acetaminophen-induced apoptosis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2004;94:213-225

108. Possamai LA, et al. Character and temporal evolution of apoptosis in acetaminophen-induced acute liver failure. Crit Care Med. 2013;41:2543-2550
109. Ray SD, et al. Protection of acetaminophen-induced hepatocellular apoptosis and necrosis by cholesteryl hemisuccinate pretreatment. J Pharmacol Exp Ther. 1996;279:1470-1483
110. Adebayo D, et al. Mechanistic biomarkers in acute liver injury: are we there yet? J Hepatol. 2012;56:1003-1005
111. Shida Y, et al. Opposite roles of neutrophils and macrophages in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury. Eur J Immunol. 2006;36:1028-1038
112. Jaeschke H. How relevant are neutrophils for acetaminophen hepatotoxicity? Hepatology. 2006;43:1191-1194
113. Laskin DL, et al. Modulation of macrophage functioning abrogates the acute hepatotoxicity of acetaminophen. Hepatology. 1995;21:1045-1050
114. Lawson JA, et al. The hepatic inflammatory response after acetaminophen overdose: role of neutrophils. Toxicol Sci. 2000;54:509-516
115. Manakkat Vijay GK, et al. Neutrophil Toll-Like receptor 9 expression and the systemic inflammatory response in acetaminophen-induced acute liver failure. Crit Care Med. 2016;44:43-53
116. James L, et al. Cytokines and toxicity in acetaminophen overdose. J Clin Pharm. 2005;45:1165-1171
117. Liu ZX, et al. Neutrophil depletion protects against murine acetaminophen hepatotoxicity. Hepatology. 2006;43:1220-1230
118. Pu S, et al. Loss of 5-lipoxygenase activity protects mice against paracetamol-induced liver toxicity. Br J Pharmacol. 2016;173:66-76
119. Breen K, et al. In situ formation of the acetaminophen metabolite covalently bound in kidneys and lung: supportive evidence provided by total hepatectomy. Biochem Pharmacol. 1982;31:115-116
120. Hart SG, et al. Acetaminophen nephrotoxicity in CD-1 mice. I. Evidence of a role for in situ activation in selective covalent binding and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 1994:267-275
121. Hoivik DJ, et al. Gender-related differences in susceptibility to acetaminophen-induced protein arylation and nephrotoxicity on the CD-1 mouse. Toxicol Appl Pharmacol. 1995;130:257-271
122. Prescott LF, et al. The comparative effects of paracetamol and indomethacin on renal function in health female volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1990;29:403-412
123. Fored CM, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. N Engl J Med. 2001;345:1801-1808

124. Sandler DP. Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med. 1989;320:399-404
125. Wilkinson SP, et al. Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute liver damage. J Clin Pharmacol. 1977;30:220-224
126. Buckpitt AR, et al. Varying effects of sulfhydryl nucleophiles on acetaminophen oxidation and sulfhydryl adduct formation. Biochem Pharmacol. 1979;28:2941-2946
127. Esterline RL, et al. Reversible and irreversible inhibition of hepatic mitochondrial respiration by acetaminophen and its toxic metabolite, N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). Biochem Pharmacol. 1989;38:2387-2390
128. Sivilotti ML, et al. Antidote removal during haemodialysis for massive acetaminophen overdose. Clin Toxicol (Phila). 2013;51:855-863
129. Strubelt O, Younes M. The toxicological relevance of paracetamol-induced inhibition of hepatic respiration and ATP depletion. Biochem Pharmacol. 1992;44:163-170
130. Harrison PM, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. N Engl J Med. 1991;324:1852-1857
131. Keays R, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. BMJ. 1991;303:1026-1029]
132. Rumack BH, et al. Acetaminophen over-dose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. Arch Intern Med. 1981;141:380-385]
133. Doyon S, Klein-Schwartz W. Hepatotoxicity Despite early administration of intravenous N-acetylcysteine for acute acetaminophen overdose. Acad Emerg Med. 2009;16:34-39
134. Gray TA, et al. Hyperlactataemia and metabolic acidosis following paracetamol overdose. Q J Med. 1987;65:811-821
135. Koulouris Z, et al. Metabolic acidosis and coma following a severe acetaminophen overdose. Ann Pharmacother. 1999;33:1191-1194
136. Roth B, et al. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestion. Ann Emerg Med. 1999;33:452-456
137. Steelman R, et al. Metabolic acidosis and coma in a child with acetaminophen toxicity. Clin Pediatr. 2004;43:201-203
138. Bourdeaux C, et al. Death from paracetamol overdose despite appropriate treatment with N-acetylcysteine. Emerg Med J. 2007;24:e31
139. Singer PP, et al. Acute fatal acetaminophen overdose without liver necrosis. J Forens Sci. 2007;52:992-994
140. Flanagan RJ, Mant TGK. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. Hum Toxicol. 1986;5:256-259

141. Shah AD, et al. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. Br J Clin Pharmacol. 2010;71:20-28
142. Zezulka A, Wright N. Severe metabolic acidosis early in paracetamol poisoning. Br Med J. 1982;285:851-852
143. Mendoza CD, et al. Coma, metabolic acidosis and normal liver function in a child with a large serum acetaminophen level. Ann Emerg Med. 2006;48:637
144. Wiegand TJ, et al. Massive acetaminophen ingestion with early metabolic acidosis and coma: treatment with IV NAC and continuous venovenous hemodiafiltration. Clin Toxicol. 2010;48:156-159
145. Zein JG, et al. Early anion gap metabolic acidosis in acetaminophen overdose. Am J Emerg Med. 2010;28:798-802
146. Esterline RL, Ji S. Metabolic alterations resulting from the inhibition of mitochondrial respiration by acetaminophen in vivo. Biochem Pharmacol. 1989;38:2390-2392
147. Smilkstein MJ, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study. N Engl J Med. 1988;3190:1976-1985]
148. Singer AJ, et al. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. Ann Emerg Med. 1995;26:49-53
149. Green TJ, et al. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? Clin Toxicol. 2010;48:787-792
150. James LP, et al. Acetaminophen protein adduct formation following low-dose acetaminophen exposure: comparison of immediate-release vs extended-release formulations. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:851-857
151. Curry SC, et al. Prolonged acetaminophen-protein adduct elimination during renal failure, lack of adduct removal by hemodiafiltration, and urinary adduct concentrations after acetaminophen overdose. J Med Toxicol. 2015;11:169-178
152. Chen YG, et al. Risk of acute kidney injury and long-term outcome in patients with acetaminophen intoxication: a nationwide population-based retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2015;94:e2040
153. Prescott LF. Paracetamol overdosage: pharmacological considerations and clinical management. Drugs. 1983;25:290-314
154. Waring WS, et al. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose. Hum Exp Toxicol. 2010;29:63-68

155. Hedeland RL, et al. Early predictors of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity in a paediatric population referred to a tertiary paediatric department. Acta Paediatr. 2014;103:1179-1186

156. Larson AM, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42:1364-1372

157. Riordan A, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. Nephrol Dial Transplant. 2011;26: 3501-3508

158. Boutis K, Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39:441-445

159. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol. 2008;4:2-6

160. Mour G, et al. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. Ren Fail. 2005;27:381-383

161. Lesna M, et al. Evaluation of paracetamol-induced damage in liver biopsies. Virchows Arch Pathol. 1976;370:333-344

162. Mathew J, et al. Non-parenchymal cell responses in paracetamol (acetaminophen)-induced liver injury. J Hepatol. 1994;20:537-541

163. Portmann B, et al. Histopathological changes in the liver following a paracetamol overdose: correlation with clinical and biochemical parameters. J Pathol. 1975;117:169-181

164. Mohler CR, et al. Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. Ann Emerg Med. 2000;35:239-244

165. Villeneuve E, et al. Four-hour acetaminophen concentration estimation after ingested dose based on pharmacokinetic models. Clin Toxicol (Phila). 2014;52:556-560

166. Waring WS, et al. Does the patient history predict hepatotoxicity after acute paracetamol overdose? Q J Med. 2008;101:121-125

167. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40:3-20

168. Sivilotti MLA, et al. Multiplying the serum aminotransferase by the acetaminophen concentration to predict toxicity following overdose. Clin Toxicol (Phila). 2010:793-799

169. Kobrinsky NO, et al. Treatment of advanced malignancies with high-dose acetaminophen. Cancer Invest. 1996;14:202-210

170. Smilkstein MJ, Rumack BH. Elimination half-life as a predictor of acetaminophen-induced hepatotoxicity [abstract]. Vet Hum Toxicol. 1994;36:377

171. Sivilotti MLA, et al. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. Ann Emerg Med. 2005;46:263-271
172. Beer C, et al. Liver unit admission following paracetamol overdose with concentrations below current UK treatment thresholds. QJM. 2007;100:93-96
173. Epstein MM, et al. Inhibition of the metabolism of paracetamol by isoniazid. Br J Clin Pharmacol. 1991;31:139-142
174. Murphy R, et al. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. Ann Intern Med. 1990;113:799-800
175. Zand R, et al. Inhibition and induction of cytochrome P4502E1-catalyzed oxidation by isoniazid in humans. Clin Pharmacol Ther. 1993;54:142-149
176. Smilkstein MJ, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. N Engl J Med. 1988;319:1557-1562
177. Yarema MC, et al. Can a serum acetaminophen concentration obtained less than 4 hours post-ingestion determine which patients do not require treatment with acetylcysteine? Clin Toxicol (Phila). 2017;55:102-108
178. Froberg BA, et al. Negative predictive value of acetaminophen concentrations within four hours of ingestion. Acad Emerg Med. 2013;20:1072-1075
179. Spyres MB, et al. Limitations of the evidence supporting use of undetectable acetaminophen levels obtained <4 hours post-ingestion to rule out toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2017;55:366
180. Dart RC, et al. The safety profile of sustained release paracetamol during therapeutic use and following overdose. Drug Saf. 2005;28:1045-1056
181. Graudins A, et al. Early presentation following overdose of modified-release paracetamol (Panadol Osteo) with biphasic and prolonged paracetamol absorption.N Z J Med. 2009;122:64-71
182. Graudins A, et al. Overdose with modified-release paracetamol results in delayed and prolonged absorption of paracetamol. Intern Med J. 2010;40:72-76
183. Vassallo S, et al. Use of the Rumack-Matthew nomogram in cases of extended-release acetaminophen toxicity. Ann Intern Med 940. 1996;125
184. Cetaruk EW, et al. Tylenol extended relief overdose. Ann Emerg Med. 1997;30:104-108
185. Stork CM, et al. Pharmacokinetics of extended relief vs regular release Tylenol in simulated human overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34:157-162
186. Buckley NA, et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37:759-767,

187. Kirschner RI, et al. Nomogram line crossing after acetaminophen combination product overdose. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:40-46
188. Craig DGN, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:1408-1415
189. Gray T, et al. Intravenous paracetamol—an international perspective of toxicity. Clin Toxicol. 2011;49:150-152
190. 249 Nevin DG, Shung J. Intravenous paracetamol overdose in a preterm infant during anesthesia. Pediatr Anesthes. 2010:105-114
191. Berling I, et al. Intravenous paracetamol toxicity in a malnourished child. Clin Toxicol (Phila). 2012;50:74-76
192. Lee PJ, et al. Possible hepatotoxicity associated with intravenous acetaminophen in a 36-year-old female patient. P T. 2015;40:123-132
193. Seifert SA, et al. Acute hepatotoxicity associated with therapeutic doses of intravenous acetaminophen. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:282-285
194. Ahlers S, et al. Aminotransferase levels in relation to short-term use of acetaminophen four grams daily in postoperative cardiothoracic patients in the intensive care unit. Anaesth Intensive Care. 2011;39:1056-1063
195. Heard K, et al. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15:39
196. Watkins PB, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. JAMA. 2006;296:87-93
197. Kuffner EK, et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. Curr Med Res Opin. 2006;22:2137-2148
198. Daly FF, et al. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. Ann Emerg Med. 2004;44:393-398
199. Gelotte CK, et al. Clinical features of a repeat dose multiple-day pharmacokinetics trial of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41:726
200. Dart RC, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2006;44:1-18
201. Makin AJ, et al. A 7-year experience of severe acetaminophen induced hepatotoxicity. Gastroenterology. 1995;109:1907-1916

202. Wong A, et al. External validation of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity from paracetamol overdose. Clin Toxicol (Phila).2015;53:807-814
203. Davern TJ, et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. Gastroenterology. 2006;130:687-694,
204. Muldrew KL, et al. Determination of acetaminophen-protein adducts in mouse liver and serum and human serum after hepatotoxic doses of acetaminophen using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Drug Metab Disp. 2002;30:446-451
205. Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children: treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. Am J Dis Child. 1984;138:428-433
206. Tenenbein M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42:145-148
207. Kelava T, et al. Influence of small doses of various drug vehicles on acetaminophen-induced liver injury. Can J Physiol Pharmacol. 2010;88:960-967
208. Thomsen MS, et al. Cytochrome P4502E1 inhibition by propylene glycol prevents acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity in mice without cytochrome P4501A2 inhibition. Pharmacol Toxicol. 1995;76:395-399
209. Bond GR, et al. Acetaminophen ingestion in childhood: cost and relative risk of alternative referral strategies. J Toxicol Clin Toxicol. 1994;32:513-525
210. Lavonas EJ, et al. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. Pediatrics. 2010;126:e1430-e1394
211. American Academy of Pediatrics. Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics. 2001;108:1020-1024
212. Kearns GL, et al. Acetaminophen intoxication during treatment: what you don't know can hurt you. Clin Pediatr. 2000;39:133-144
213. McElhatton PR, et al. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. Reprod Toxicol. 1997;11:85-94
214. Riggs BS, et al. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. Obstet Gynecol. 1989;74:247-253
215. Naga Rani MA, et al. Placental transfer of paracetamol. J Indian Med Assoc. 1989;87:182-183
216. Roberts I, et al. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:201-206
217. Walsh TS, Lee A. N-acetylcysteine administration in the critically ill. Intensive Care Med. 1999;25:432-434

218. Alonso EM, et al.; Pediatric Acute Liver failure Study Group. Acetaminophen adducts detected in serum of pediatric patients with acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61:102-107
219. McGovern AJ, et al. Can AST/ALT ratio indicate recovery after acute paracetamol poisoning? Clin Toxicol. 2015;53:164-167
220. Akca S, et al. Isolated acute renal failure due to paracetamol intoxication in an alcoholic patient. Nephron. 1999;83:270-271
221. Campbell NR, et al. Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. Postgrad Med J. 1992;68:116-118
222. Kher K, Makker S. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion without concurrent hepatotoxicity. Am J Med. 1987;82:1280-1281
223. Whyte IM, et al. Acetaminophen causes an increased international normalized ratio by reducing functional factor VII. Ther Drug Monit. 2000;22:742-748
224. Thijssen HH, et al. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. Thromb Haemost. 2004;92:797-802
225. Jepsen S, Hansen AB. The influence of N-acetylcysteine on the measurement of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in healthy subjects. Scand J Clin Lab Invest. 1994;54:543-547
226. Koterba AP, et al. Coagulation protein function. II Influence of thiols upon acetaldehyde effects. Alcohol. 1995;12:49-57
227. Regime di fornitura dei farmaci | Agenzia Italiana del Farmaco https://www.aifa.gov.it/regime-di-fornitura-dei-farmaci
228. Paracetamolo principio attivo – CODIFA Farmadati https://www.codifa.it/principi-attivi/Paracetamolo; consultato il 15/04/2026
229. Ben-Ari Z, et al. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced).Hepatogastroenterology. 2000;47:786-789
230. Darweesh SK, et al. Effect of N-acetylcysteine on mortality and liver transplantation rate in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a multicenter study. Cling Drug Invest. 2017;37:473-482
231. Hu J, et al. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: a meta-analysis of prospective clinical trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol.2015;39:594-599
232. Kortsalioudaki C, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl. 2007;14:25-30

233. Lee WM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009;137:856-864.e851
234. Lovat R, Preiser J-C. Antioxidant therapy in intensive care. Curr Opin Crit Care. 2003;9:266-270
235. Nabi T, et al. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a prospective study. Saudi J Gastroenterol. 2017;23:169-175
236. Stravitz RT, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med. 2007;35:2498-2508
237. Teriaky A. The role of N-acetylcysteine in the treatment of non-acetaminophen acute liver failure. Saudi J Gastroenterol. 2017;23:131-132
238. Wiest DB, et al. Antenatal pharmacokinetics and placental transfer of N-acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection. J Pediatr. 2014;165:672-677 e672
239. Mitchell JR, et al. Acetaminophen-induced hepatic injury: Protective role of glutathione in man and rationale for therapy. Clin Pharmacol Ther. 1974;16:676-684
240. Prescott L. Successful treatment of severe paracetamol overdosage with cysteamine. Lancet. 1974;303:588-592
241. Piperno E. Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine. Lancet. 1976;308:738-739
242. Prescott LF, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. BMJ. 1979;2:1097-1100
243. Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics. 1978;62(5 pt 2 suppl):898-903
244. Zhou J, et al. Intravenous administration of stable-labeled N-acetylcysteine demonstrates an indirect mechanism for boosting glutathione and improving redox status. J Pharm Sci. 2015;104:2619-2626]
245. Prescott LF, et al. Cysteamine, methionine, and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. Lancet. 1976;308:109-113
246. Smilkstein MJ, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study. N Engl J Med. 1988;3190:1976-1985
247. Vale JA. Treatment of acetaminophen poisoning. Arch Intern Med. 1981;141:394,
248. Vale JA, Wheeler DC. Anaphylactoid reactions to acetylcysteine. Lancet. 1982;320:988]
249. Alipour M, et al. Therapeutic effect of liposomal-N-acetylcysteine against acetaminophen-induced hepatotoxicity. J Drug Target. 2013;21:466-473

250. Khayyat A, et al. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. Toxicol Lett. 2016;241:133-142
251. Tobwala S, et al. Comparative evaluation of N-acetylcysteine and N-acetylcysteineamide in acetaminophen-induced hepatotoxicity in human hepatoma HepaRG cells. Exp Biol Med (Maywood). 2015;240:261-272
252. Roberts DW, et al. Immunohistochemical localization and quantification of the 3-(cystein-S-yl)-acetaminophen protein adduct in acetaminophen hepatotoxicity. Am J Pathol. 1991;138:359-371
253. Lauterburg BH, et al. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. J Clin Invest. 1983;71:980-991
254. Shayani-Jam H, Nematollahi D. Electrochemical evidences in oxidation of acetaminophen in the presence of glutathione and N-acetylcysteine. Chem Commun. 2010;46:409-411]
255. Bridger S, et al. Lesson of the week:deaths from low dose paracetamol poisoning. Br Med J. 1998;316:1724-1725
256. Slattery JT, et al. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: Evidence of glutathione depletion in humans. Clin Pharmacol Ther. 1987;41:413-418
257. Buckpitt AR, et al. Varying effects of sulfhydryl nucleophiles on acetaminophen oxidation and sulfhydryl adduct formation. Biochem Pharmacol. 1979;28:2941-2946
258. Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. Gut. 1988;29:1153-1157
259. Shayani-Jam H, Nematollahi D. Electrochemical evidences in oxidation of acetaminophen in the presence of glutathione and N-acetylcysteine. Chem Commun. 2010;46:409-411
260. Kerr F, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. Ann Emerg Med. 2005;45:402-408
261. Smilkstein MJ, et al. Acetaminophen overdose: how critical is the delay to N-acetylcysteine [abstract]? Vet Hum Toxicol. 1987;29:486
262. Spyker D, et al. Response surface analysis of acetaminophen (APAP) overdose hepatotoxicity—unmasking the data. Clin Pharmacol Ther 2003;73:27
263. Stravitz RT, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. Liver Int. 2013;33:1324-1331
264. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. Pharmacol Ther. 2014;141:150-159

265. Brooker G, et al. High anion gap metabolic acidosis secondary to pyroglutamic aciduria (5-oxoprolinuria): association with prescription drugs and malnutrition. Ann Clin Biochem. 2007;44:406-409

266. Devlin J, et al. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. Crit Care Med. 1997;25:236-242

267. Spies CD, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. Crit Care Med. 1994;22:1738-1746

268. Walsh TS, et al. The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. Hepatology. 1998;27:1332-1340

269. Saito C, et al. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. Hepatology. 2010;51:246-254

270. Harrison PM, et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. Lancet. 1990;335:1572-1573

271. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36:277-285

272. Vaughan D, et al. Deciphering the oxyradical inflammation Rosetta stone: O2-NO, OONO-, polymorphonuclear neutrophils, poly(ADP-ribose) synthetase, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med. 1999;27:1666-1669

273. Wendon JA, et al. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. Hepatology. 1994;19:1407-1413

274. Moller-Hartmann W, Siegers CP. Nephrotoxicity of paracetamol in the rate-mechanistic and therapeutic aspects. J Appl Toxicol. 1991;11:141-146,

275. Slitt AL, et al. Standard of care may not protect against acetaminophen-induced nephrotoxicity. Basic Clin Pharm Toxicol. 2004;95:247-248

276. Prescott LF, et al. The disposition and kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdosage. Eur J Clin Pharmacol. 1989;37:501-506

277. Pendyala L, Creaven PJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of N-acetylcysteine, a potential chemopreventive agent during a phase I trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995;4:245-251

278. Chinouth RW, et al. N-acetylcysteine adsorption by activated charcoal. Vet Hum Toxicol. 1980;22:392-394,

279. Klein-Schwartz W, Oderda GM. Adsorption of oral antidotes for acetaminophen poisoning (methionine and N-acetylcysteine) by activated charcoal. Clin Toxicol 1981;18:283-290, 1

280. Rybolt TR, et al. In vitro coadsorption of acetaminophen and N-acetylcysteine onto activated carbon powder. J Pharm Sci. 1986;75:904-906
281. Ekins BR, et al. The effect of activated charcoal on N-acetylcysteine absorption in normal subjects. Am J Emerg Med. 1987;5:483-487,
282. North DS, et al. Effect of activated charcoal administration on acetylcysteine serum levels in humans. Am J Hosp Pharm. 1981;38:1022-1024,
283. Renzi FP, et al. Concomitant use of activated charcoal and N-acetylcysteine. Ann Emerg Med. 1985;14:568-572
284. US Food and Drug Administration.CetylevTMprescribinginformation.https://wwwaccessdatafdagov/drugsatfda_docs/label/2016/207916s000lblpdf. Accessed June 15, 2017
285. Greene SC, et al. Effervescent N-acetylcysteine tablets versus oral solution N-acetylcysteine in fasting healthy adults: an open-label, randomized, single-dose, crossover, relative bioavailability study. Curr Ther Res. 2016;83:1-7
286. Borgström L, et al. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. Eur J Clin Pharmacol.1986;31:217-222
287. Isbister GK, et al. A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:120-126
288. Wong A, Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:115-119
289. Bateman DN, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. Lancet. 2014;383:697-704
290. Chiew AL, et al. Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:471-481
291. Jones AL, et al. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine are altered in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:787-791
292. Nolin TD, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of n-acetylcysteine in patients with end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1588-1594
293. Colby DK. ACETYLCYSTEINE (N-ACETYLCYSTEINE [NAC]). In: Olson KR, Smollin CG. POISONING & DRUG OVERDOSE. Mc Graw Hill. 8th ed. 2022; p. 481-484

294. Locatelli CA, Buscaglia E, Lonati D, Benussi CC, Bernasconi L, Brolli B, Negrini V, Schicchi A, Petrolini VM, Scaravaggi G. ANTIDOTI 2025-2026. Guida All'uso clinico e all'approvvigionamento. ISBN 979-12-243-0225-4; Stampa Tipolitografia Trabella 2025
295. Heard K. A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen overdose. Clin Toxicol (Phila). 2010;48:424-430
296. Horowitz BZ, et al. Not so fast! Ann Emerg Med. 2006;47:122-123
297. Kao LW, et al. What is the rate of adverse events after oral N-acetylcysteine administered by the intravenous route to patients with suspected acetaminophen poisoning? Ann Emerg Med. 2003;42:741-750
298. Whyte IM, et al. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. Curr Med Res Opin. 2007;23:2359-2368
299. Yip L, et al. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. Crit Care Med. 1998;26:40-43
300. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila). 2009;47:81-88
301. Yip L, Dart RC. A 20-hour treatment for acute acetaminophen overdose. N Engl J Med. 2003;348:2471-2472
302. Yi J-H, et al. Early, transient increase in complexin I and complexin II in the cerebral cortex following traumatic brain injury is attenuated by N-acetylcysteine. J Neurotrauma. 2006;23:86-96
303. Appelboam AV. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. Emerg Med J. 2002;19:594-595
304. Bailey B, et al. Status epilepticus after a massive intravenous N-acetylcysteine overdose leading to intracranial hypertension and death. Ann Emerg Med. 2004;44:401-406
305. Bateman DN, et al. Adverse reactions to N-acetylcysteine. Hum Toxicol. 1984;3:393-398
306. Heard K, Schaeffer TH. Massive acetylcysteine overdose associated with cerebral edema and seizures. Clin Toxicol (Phila). 2011;49:423-425
307. Mullins ME, Vitkovitsky IV. Hemolysis and hemolytic uremic syndrome following five-fold N-acetylcysteine overdose. Clin Toxicol (Phila). 2011;49:755-759
308. Coulson J, Thompson JP. Paracetamol (acetaminophen) attenuates in vitro mast cell and peripheral blood mononucleocyte cell histamine release induced by N-acetylcysteine. Clini Toxicol (Phila). 2010;48:111-114

309. Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. Clin Toxicol (Phila). 2013;51:467-472
310. Waring WS, et al. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. Clin Toxicol (Phila).2008;46:496-500
311. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. Ann Emerg Med. 1998;31:710-715
312. Zyoud SH, et al. Incidence of adverse drug reactions induced by N-acetylcysteine in patients with acetaminophen overdose. Hum Exp Toxicol. 2010;29:153-160
313. Pizon AF, LoVecchio F. Adverse reaction from use of intravenous N-acetylcysteine. J Emerg Med. 2006;31:434-435, 126 Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions. associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila). 2009;47:81-88
314. Hayes BD, et al. Frequency of medication errors with intravenous acetylcysteine for acetaminophen overdose. Ann Pharmacother. 2008;42:766-770,
315. Brush DE, Boyer EW. Intravenous N-acetylcysteine for children. Pediatr Emerg Care. 2004;20:649-650
316. Duncan R. New recommendation for N-acetylcysteine dosing may reduce incidence of adverse effects. Emerg Med J. 2006;23:584-584
317. Sung L, et al. Dilution of Intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia. Pediatrics. 1997;100:389-389
318. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? Ann Emerg Med. 2005;45:409-413
319. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. Clin Pharmacokinet. 1991;20:123-134
320. Lavonas EJ, et al. Intravenous administration of N-acetylcysteine: oral and parenteral formulations are both acceptable. Ann Emerg Med. 2005;45:223-224
321. Marchetti A, Rossiter R. Managing acute acetaminophen poisoning with oral versus intravenous N-acetylcysteine: a provider-perspective cost analysis. J Med Econ. 2009;12:384-391
322. Martello JL, et al. Cost minimization analysis comparing enteral N-acetylcysteine to intravenous acetylcysteine in the management of acute acetaminophen toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2010;48:79-83
323. Betten DP, et al. A retrospective evaluation of shortened-duration oral N-acetylcysteine for the treatment of acetaminophen poisoning. J Med Toxicol. 2009;5:183-190

324. Dart RC, Rumack BH. Patient-tailored acetylcysteine administration. Ann Emerg Med. 2007;50:280-281

325. Dribben WH, et al. Stability and microbiology of inhalant N-acetylcysteine used as an intravenous solution for the treatment of acetaminophen poisoning. Ann Emerg Med. 2003;42:9-13

326. Aaboud M, et al. Measurement of the inelastic proton-proton cross section at sqrt[s]=13 TeV with the ATLAS detector at the LHC. Phys Rev Lett. 2016;117:182002

327. Johnson D, et al. Transfer of N-acetylcysteine by the human placenta. Vet Hum Toxicol. 1993;35:365

328. Selden BS, et al. Transplacental transport of N-acetylcysteine in an ovine model. Ann Emerg Med. 1991;20:1069-1072

329. Horowitz RS, et al. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol. 1997;35:447-451

330. 17 Barrett KE, et al. Histamine secretion induced by N-acetyl cysteine. Agents Actions. 1985;16:144-146

331. Dawson AH, et al. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. Med J Aust. 1989;150:329-331

332. Mant TG, et al. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. BMJ. 1984;289:217-219

333. Lucyk SN, et al. Outcomes of patients with premature discontinuation of the 21-h intravenous N-acetylcysteine protocol after acute acetaminophen overdose. J Emerg Med. 2016;50:629-637

334. Lucena MI, et al. The administration of N-acetylcysteine causes a decrease in prothrombin time in patients with paracetamol overdose but without evidence of liver impairment. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:59-63

335. Wasserman GS, Garg U. Intravenous administration of N-acetylcysteine: interference with coagulopathy testing. Ann Emerg Med. 2004;44:546-547

336. Yeniocak S, et al. Acute severe respiratory distress secondary to misuse of an N-acetylcysteine effervescent tablet. Am J Emerg Med. 2010;28:842.e845-842.e846

337. Crowell C, et al. Caring for the mother, concentrating on the fetus: intravenous N-acetylcysteine in pregnancy. Am J Emerg Med. 2008;26:735.e731-735.e732

338. Aw MM, et al. Neonatal paracetamol poisoning. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81:F77-F77

339. Lederman S, et al. Neonatal paracetamol poisoning: treatment by exchange transfusion. Arch Dis Child 1983;58:631-633

340. Sharma A HM, et al. The dilemma of NAC therapy in a premature infant. J Toxicol Clin Toxicol. 2000;38:57
341. Acetadote package insert. http://acetadotecom/homephp. Accessed June 15, 2017
342. Ahola T, et al. Pharmacokinetics of intravenous N-acetylcysteine in pre-term new-born infants. Eur J Clin Pharmacol. 1999;55:645-650
343. Porta R, et al. Lack of toxicity after paracetamol overdose in an extremely preterm neonate. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:901-902
344. Buckley NA, et al. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37:753-757
345. Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. Clin Toxicol (Phila). 2013;51:772-776
346. Spiller HA, et al. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. Ann Emerg Med. 1994;23:519-523,
347. Spiller HA, et al. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. J Emerg Med. 2006;30:1-5
348. Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication. A B Christophersen, D Levin, LC G Hoegberg, HR Angelo, JPKampmann,PMCID:PMC1874309 PMID: 11874395https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov
349. Shen F, et al. A dosing regimen for immediate N-acetylcysteine treatment for acute paracetamol overdose. Clin Toxicol (Phila). 2011;49:643-647
350. Smilkstein MJ, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Ann Emerg Med. 1991;20:1058-1063
351. Woo OF, et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. Ann Emerg Med. 2000;35:363-368
352. Bromley PN, et al. Effects of intraoperative N-acetylcysteine in orthotopic liver transplantation. Br J Anaesth. 1995;75:352-354
353. D'Amico F, et al. Use of N-acetylcysteine during liver procurement: a prospective randomized controlled study. Liver Transpl. 2012;19:135-144
354. Marks DJB, et al. Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:1263-1272
355. Varney SM, et al Acetylcysteine for acetaminophen overdose in patients who weigh>100 kg. Am J Ther. 2014;21:159-163
356. Bernal W, et al. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. Hepatology. 1998;27:1050-1055

357. Simpson KJ, et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. Liver Transplant. 2009;15:600-609
358. Lodge JPA, et al. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. Ann Surg. 2008;247:238-249
359. Noah BA. Adverse Drug Reactions: Harnessing Experential Data to Promote Patient Welfare. Catholic University Law Review 2000; 49:449-504
360. [AIFA 1/6/26: https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza]
361. Agenzia Italiana del Farmaco. La nuova legislazione di farmacovigilanza, 2012
362. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG, et al. Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. Eur J Pediatr 1998;157: 769-74;
363. Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, et al. Chil healt accountability I. Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. Pediatr Crit Care Med 2004; 5(2): 124-32;
364. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: theincidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. Crit Care Med 2005; 33(8): 1694-700
365. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Taxonomy of Medication Errors, Copyright 1998. Available at: http://www.nccmerp.org/pdf/taxo2001-07-31.pdf
366. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. Am J Hosp Pharm. 1993; 50: 305-14
367. Aronson J. Medication-errors workshop, Workshop report, EMA 2013
368. Forrest CF, Shipman SA, Dougherty D, Miller MR. Outcomes research in pediatrics settings: recent trends and future directions. Pediatrics 2003; 111:171-178
369. Wong Ian. Medication-errors workshop, Workshop report, EMA 2013
370. Paediatric Regulation, EMA 2007
371. Levine SR, et al. Guidelines for preventing medication errors in pediatrics. J Pediatr Pharmacol Ther 2001; 6:426-42
372. Connor J et al. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. Bull World Health Organ 2004; 82: 935-9
373. Salazar JA et al. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 695-704

374. Pharm CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. Am Fam Physician 2007; 76: 1837-44;
375. Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimes. Age Ageing 2004; 33: 224-9
376. Beers MH et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med 1991;151: 1825-32 ;
377. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. Ann Pharmacother 2000; 34: 338-46 ;
378. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997; 157: 1531-6 ;
379. Fick DM et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts [Published correction appears in Arch Intern Med 2004; 164: 298]. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-24
380. Bergman-Evans B. Improving medication management for older adult clients. Accessed April 24, 2007, at:http://www.guideline.gov/summary.aspx?ss=15&doc_id=6222&nbr=3993;
381. Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimes. Age Ageing 2004; 33: 224-9
382. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. Br Med J, 304: 465, 1992
383. WHO Technical Report No 498, 1972. International Drug Monitoring, The Role of the Hospital (Geneva 1969)
384. Inman WHW, editor. Monitoring for drug safety. 2nd ed, Lancaster. MTP Press, 1986
385. Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 2nd ed, Chichester. John Wiley, 1994;
386. Rossi AK, Knapp DE, Anello C, et al. Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected Phase IV studies with spontaneous reporting methods. J Am Med Assess, 249: 2226-2228, 1983
387. Agenzia Italiana del Farmaco Segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali, 2013]
388. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I. The data. Br J Clin Pharmacol, 26: 1-5, 1988;
389. Meinzinger MM, Barry WS. Prospective study on the influence of the media on reporting medical events. Drug Inf J, 24: 575-577, 1990;
390. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting versus event monitoring: a comparison. J R. Soc Med, 84: 341-344, 1991
391. Ministero della Salute. Qualità delle attività e dei servizi- Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema.

Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci Look-Alike/Sound-Alike, 2010;

392. Institute for Safe Medication Prectices. ISMP's Lista of Confused Drug Names, 2005

393. Lesar RS et al. Medication prescribing errors in a teaching hospital. JAMA 1990; 263:2329-34; 375]

394. Fortescue EB et el. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatrics inpatients. Pediatrics 2003; 111:722-29

395. Grootheest AC van, Puijenbroek EP van, Jong- van den Berg LTW de. (2002). Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 11: 205-10;

396. Grootheest K van, Olsson S., Couper m., Lolkje TW de Jong-van den Berg. (2003). Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiol. Drug Saf

397. Società Italiana di Farmacologia (SIF). Sicurezza dei farmaci, comunicazione scientifica, farmacovigilanza e Paracetamol Challenge. Intervento della Prof.ssa Annalisa Capuano, coordinatrice del Comitato della Sezione di Farmacologia Clinica "Giampaolo Velo" della Società Italiana di Farmacologia

398. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA richiama all'uso corretto del paracetamolo, con particolare attenzione ai casi di sovradosaggio intenzionale negli adolescenti. 5 maggio 2026 https://www.aifa.gov.it/-/aifa-richiama-uso-corretto-paracetamolo-particolare-attenzione-casi-sovradosaggio-intenzionale-negli-adolescenti

399. Leonetti R. Sovradosaggio del paracetamolo tra gli adolescenti, il medico: "Un fenomeno da conoscere e prevenire". Toscana Medica, Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze, 27 maggio 2026

400. Intravenous N-acetylcysteine package insert: www.accessdata.fda.gov

401. [New ESPAD survey results: Teen substance use down, but new risks emerging. European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD): 30 years. Lisbon; 20.05.2025. News release No 5/2025 [https://www.euda.europa.eu/news/2025/new-espad-survey-results_en]

Si dichiara che, durante la stesura della tesi di laurea, è stato utilizzato lo strumento di Intelligenza Artificiale Chatgpt esclusivamente come supporto alla rielaborazione linguistica e stilistica di alcune frasi.