

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apap Forte pentru copii 40 mg/ml suspensie orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține paracetamol 40 mg.

Seringa umplută (5 ml) conține paracetamol 200 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Conține parahidroxibenzoat de metil (E218) 0,68 mg/ml, parahidroxibenzoat de propil (E216) 0,12 mg/ml și zahăr 500 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Lichid vâscos de culoare albă până la aproape albă, cu aspect omogen și aromă de portocale. pH-ul este cuprins între 5 și 6.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru tratamentul simptomatic, de scurtă durată, al durerii de intensitate ușoară până la moderată (de exemplu cefalee, odontalgie și dismenoree) și/sau al febrei.

Apap Forte pentru copii este utilizat pentru tratamentul durerii de intensitate ușoară până la moderată și/sau al febrei la sugari (cu vârsta peste 3 luni), copii, adolescenți și adulți (inclusiv vârstnici).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Apap Forte pentru copii este utilizat pentru tratamentul durerii de intensitate ușoară până la moderată și/sau al febrei la sugari (cu vârsta peste 3 luni), copii, adolescenți și adulți (inclusiv vârstnici). La copiii cu vârsta sub 3 ani, paracetamolul trebuie utilizat numai la recomandarea medicului.

Este obligatorie respectarea dozelor definite pe baza greutateii corporale a copilului și selectarea, în acest mod, a dozei corespunzătoare de suspensie orală în ml. Vârstele aproximative pe baza greutateii corporale sunt prezentate în scop informativ.

**Doza zilnică recomandată de paracetamol este de aproximativ 60 mg/kg și zi, divizată în 4 sau 6 administrări zilnice, adică 15 mg/kg la intervale de 6 ore sau 10 mg/kg la intervale de 4 ore.**

**De exemplu, pentru a administra 15 mg/kg la intervale de 6 ore, instrucțiunile sunt după cum urmează:**

Greutate corporală	Doza de paracetamol pentru fiecare administrare (la interval de 6 ore)	Volumul de Apap Forte pentru copii pentru fiecare administrare (la interval de 6 ore)	Doza maximă pe 24 ore	
			mg paracetamol	volumul de Apap Forte pentru copii
Până la 7 kg	Până la 100 mg	Până la 2,5 ml	400 mg	10 ml
8 – 10 kg	120 – 150 mg	3 - 3,75 ml	600 mg	15 ml
11 – 15 kg	165 – 225 mg	4 - 5,5 ml	900 mg	22,5 ml
16 – 22 kg	240 – 330 mg	6 - 8,25 ml	1320 mg	33 ml
23 – 30 kg	345 – 450 mg	8,5 - 11,25 ml	1800 mg	45 ml
31 – 40 kg	465 – 600 mg	11,5 – 15 ml	2400 mg	60 ml
Peste 41 kg	615 – 1000 mg	15,25 – 25 ml	3000 mg (până la 50 kg)	75 ml
			4000 mg (peste 51 kg)	100 ml

5 ml de suspensie orală = 200 mg paracetamol

**Ca o alternativă, această suspensie orală poate fi administrată după cum urmează:**

Vârsta copilului	Cât anume	Cât de des (în decurs de 24 ore)
3 – 6 luni	1,5 ml	de 4 ori
6 – 24 luni	3 ml	de 4 ori
2 – 3 ani	4,5 ml	de 4 ori
4 – 6 ani	6 ml	de 4 ori
7 – 9 ani	9 ml	de 4 ori
10 – 12 ani	12,5 ml	de 4 ori

**Pentru a respecta regimurile de dozare de mai sus, trebuie menținut un interval de cel puțin 6 ore între doze.**

Doza zilnică maximă nu trebuie depășită deoarece există riscul de afectare hepatică gravă (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Flacoul trebuie bine agitat înaintea utilizării.

Cantitatea exactă de Apap Forte pentru copii trebuie administrată prin utilizarea seringii disponibile în cutie. După utilizare, seringă pentru administrarea dozelor trebuie clătită manual de câteva ori, cu apă de la robinet (umplând seringă cu apă).

În caz de febră crescută, semne de infecție secundară sau persistență a simptomelor timp de peste 2 zile, pacientul/persoana în grija căruia se află acesta trebuie sfătuit(ă) să se adreseze unui medic (vezi pct. 4.4).

Pentru copii cu greutatea corporală sub 7 kg (6 luni), trebuie avută în vedere utilizarea supozitoarelor, dacă sunt disponibile, cu excepția cazului în care administrarea acestei forme farmaceutice nu este posibilă din motive clinice (de exemplu diaree).

Pentru copiii cu greutate corporală mai mare de 41 kg (cu vârsta peste 12 ani), adolescenți și adulți, sunt disponibile alte forme farmaceutice, care pot fi considerate mai adecvate.

Apap Forte pentru copii este un medicament gata preparat și poate fi administrat cu alimente și băuturi. Administrarea alimentelor nu a demonstrat influențe asupra efectului medicamentului cu toate acestea, administrarea paracetamolului după mese poate duce la întârzierea debutului acțiunii acestuia.

**Insuficiență hepatică severă:**

Se impune prudență când se administrează acest medicament la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**Insuficiență hepatică ușoară până la moderată:**

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, sau cu sindrom Gilbert (icter familial nehemolitic), doza zilnică eficace nu trebuie să depășească 60 mg/kg corp și zi (până la cel mult 2 g/zi).

**Insuficiență renală:**

Paracetamolul trebuie administrat cu prudență în prezența insuficienței renale și se recomandă creșterea intervalului dintre doze în cazul insuficienței renale severe. Când clearance-ul creatininei are valori mai mici de 10 ml/min, intervalul minim dintre administrări trebuie să fie de 8 ore.

Pacienții care efectuează ședințe de dializă: o doză de întreținere trebuie administrată după hemodializă dar nu după dializă peritoneală.

Vârstnici: conform datelor farmacocinetice, nu sunt necesare ajustări ale dozelor. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că acești pacienți sunt mai predispuși la insuficiență renală și/sau hepatică.

### **4.3 Contraindicații**

Apap Forte pentru copii este contraindicat:

- la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Utilizare prelungită sau frecventă*

Nu se recomandă utilizarea prelungită sau frecventă. Pacienților trebuie să li se recomande să nu utilizeze concomitent alte medicamente care conțin paracetamol. Utilizarea dozelor zilnice multiple într-o singură administrare poate afecta ficatul în mod sever; în acest caz nu apare pierderea cunoștinței. Cu toate acestea, trebuie solicitată imediat asistența medicală. Utilizarea prelungită poate fi periculoasă, cu excepția cazului în care administrarea este efectuată sub supraveghere medicală.

După tratamentul pe termen lung (> 3 luni) cu analgezice administrate la intervale de două zile sau mai frecvent, este posibilă apariția sau agravarea cefaleei. Cefaleea provocată prin utilizarea în exces a analgezicelor (CUEM – cefalee prin utilizare excesivă a medicamentelor) nu trebuie tratată prin creșterea dozei. În asemenea cazuri, tratamentul cu analgezice trebuie întrerupt, în urma recomandării medicului.

Întreruperea bruscă după utilizarea incorectă, cu doze mari, pe termen lung a analgezicelor poate duce la cefalee, fatigabilitate, mialgie, nervozitate și simptome vegetative. Aceste simptome de sevraj se remit în interval de câteva zile. Până în acel moment, aportul de analgezice trebuie evitat și nu trebuie reluat fără recomandarea medicului.

*Insuficiență hepatică și renală*

Se recomandă prudență când se administrează paracetamol la pacienți cu insuficiență renală moderată și severă, insuficiență hepatică ușoară până la moderată (incluzând sindromul Gilbert), insuficiență hepatică severă (stadiul Child-Pugh>9), hepatită acută, tratament concomitent cu medicamente care afectează

funcțiile hepatice, deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, anemie hemolitică, abuz de alcool etilic, deshidratare și malnutriție cronică (vezi pct. 4.2).

Riscul de supradozaj este mai mare la pacienții cu hepatopatie alcoolică necirotică. Se impune prudență în cazul etilismului cronic. În aceste cazuri, doza zilnică nu trebuie să depășească 2 grame.

În caz de supradozaj trebuie solicitată imediat asistență medicală, chiar dacă pacientul se simte bine, deoarece există riscul afectării hepatice ireversibile (vezi pct. 4.9).

Alcoolul nu trebuie utilizat pe parcursul tratamentului cu paracetamol (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la pacienții astmatici sensibili la acid acetilsalicilic, deoarece s-a raportat o reacție ușoară de bronhospasm indus de paracetamol (reacție încrucișată).

În cazul febrei crescute sau semnelor de infecție secundară sau persistenței simptomelor, trebuie solicitat un consult medical.

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienții care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, care include evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

#### Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cărora li se administrează doze zilnice de paracetamol de 60 mg/kg corp, asocierea cu un alt antipiretic nu este justificată, cu excepția cazurilor de ineficacitate.

#### *Informații importante privind unele componente ale Apap Forte pentru copii*

Conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție pentru glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. Dozele de suspensie orală mai mari de 10 ml conțin zahăr peste 5 g pe doză și acest aspect trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat. Zahărul poate fi dăunător pentru dinți.

Conține parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216). Poate provoca reacții alergice (posibil de tip întârziat).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Paracetamolul este metabolizat extensiv la nivel hepatic și, ca urmare, poate interacționa cu alte medicamente care utilizează aceleași căi metabolice sau care sunt capabile să inhibe sau să inducă aceste căi metabolice. Unii dintre metaboliții săi sunt hepatotoxici, de aceea administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici (**rifampicină**, unele **medicamente anticonvulsivante** etc.) poate duce la reacții hepatotoxice, în special când se administrează doze crescute de paracetamol.

În continuare sunt prezentate unele dintre cele mai relevante interacțiuni posibile care pot influența administrarea paracetamolului.

<b>Administrarea concomitentă a paracetamolului cu:</b>	<b>Reacții adverse posibile:</b>
Alcool etilic	Potențează toxicitatea paracetamolului, probabil prin inducerea formării de produși hepatotoxici derivați ai paracetamolului (vezi pct. 4.4).
Medicamente anticolinergice (glicopiriniu, propantelină)	Reduc absorbția paracetamolului, cu inhibarea posibilă a efectelor acestuia, din cauza vitezei reduse de evacuare gastrică.

Contraceptive hormonale/estrogeni	Reduc concentrațiile plasmatice de paracetamol, cu inhibarea posibilă a efectului acestuia, din cauza inducerii posibile a metabolizării acestuia.
Medicamente antiepileptice (fenitoină, fenobarbital, metilfenobarbital, primidonă)	Reduc biodisponibilitatea paracetamolului și potențarea hepatotoxicității de supradozaj din cauza inducerii metabolizării hepatice.
Cărbune activat	Reduce absorbția paracetamolului, când este administrat rapid după supradozaj.
Izoniazidă	Reduce eliminarea paracetamolului, cu potențarea posibilă a acțiunii și/sau toxicității acestuia, prin inhibarea metabolizării sale hepatice.
Metoclopramidă și domperidonă	Cresc absorbția paracetamolului la nivelul intestinului subțire, din cauza efectului acestor medicamente asupra evacuării gastrice.
Probenecid	Crește timpul de înjumătățire plasmatică a paracetamolului, prin reducerea scindării și excreției urinare a metaboliților acestuia.
Propranolol	Crește concentrația plasmatică a paracetamolului, probabil prin inhibarea metabolizării acestuia în ficat.
Rășini schimbătoare de ioni (colestiramină)	Reduc absorbția paracetamolului, cu inhibarea posibilă a efectelor acestuia din cauza adsorbției intestinale a paracetamolului.
Rifampicină	Crește clearance-ul paracetamolului și formarea metaboliților hepatotoxici din cauza posibilei inducții a metabolizării sale hepatice.

În continuare sunt prezentate câteva dintre cele mai relevante interacțiuni care determină modificări semnificative clinic asupra administrării altor medicamente:

<b>Administrarea concomitentă a paracetamolului cu:</b>	<b>Reacții adverse posibile:</b>
Anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină)	Potențarea posibilă a efectului anticoagulant, prin inhibarea producerii de factori ai coagulării la nivel hepatic. Cu toate acestea, având în vedere faptul că această interacțiune pare a avea relevanță clinică scăzută la majoritatea pacienților, se va lua în considerare tratamentul analgezic alternativ cu salicilați la pacienții cărora li se administrează medicamente anticoagulante. Totuși, doza și durata tratamentului trebuie să fie cât mai mici posibil, cu monitorizarea periodică a valorii INR-ului.
Cloramfenicol	Potențarea toxicității cloramfenicolului, probabil prin inhibarea metabolizării acestuia la nivel hepatic.
Lamotrigină	Scăderea biodisponibilității lamotriginei, cu reducerea posibilă a efectului acesteia, din cauza inducției posibile a metabolizării sale la nivel hepatic.
Zidovudină	Cu toate că în cazuri izolate s-a descris o creștere posibilă a toxicității zidovudinei (neutropenie, hepatotoxicitate), nu par să existe

	interacțiuni de tip farmacocinetic între aceste două medicamente.
--	---

#### Interacțiuni cu teste diagnostice

<b>Paracetamolul poate afecta valorile următoarele determinări analitice:</b>	<b>Efecte posibile:</b>
Sânge	Creșterea (biologică) a valorilor transaminazelor (ALAT și ASAT), fosfatazei alcaline, amoniacului, bilirubinei, creatininei, lactat-dehidrogenazei (LDH) și ureei; creșterea (interferență cu analiza) valorilor glucozei, teofilinei și acidului uric. Prelungirea timpului de protrombină (la pacienți cu tratament de întreținere cu warfarină), dar fără semnificație clinică. Reducerea (interferență cu analiza) valorilor glucozei când se utilizează metoda cu oxidază-peroxidază.
Urină	Pot apărea creșteri false ale valorilor metadrenalinei și acidului uric.
Determinări ale acidului 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA) în urină	Paracetamolul poate provoca rezultate fals- pozitive ale testelor de screening calitative, utilizând un reactiv pe bază de nitrosonaftol. Testul cantitativ nu este afectat.
Testul cu bentiromidă pentru evaluarea disfuncției pancreatice	Paracetamolul, similar bentiromidei, este de asemenea metabolizat în arilamină, și, ca urmare, crește cantitatea aparentă de acid para-aminobenzoic (PABA) recuperat; se recomandă ca administrarea paracetamolului să fie întreruptă cu cel puțin trei zile înaintea administrării bentiromidei

Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

Un număr mare de date privind femeile gravide nu indică nici toxicitate malformativă, nici toxicitate fetoneonatală. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol în uter arată rezultate neconcludente. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, dar trebuie utilizat la cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt timp posibil și cu cea mai mică frecvență posibilă.

Datele prospective cu privire la supradozajul în timpul sarcinii nu arată un risc crescut de malformații.

Pe parcursul sarcinii, paracetamolul nu trebuie administrat pe perioade lungi, în doze mari sau în asociere cu alte medicamente, deoarece siguranța administrării medicamentului în aceste cazuri nu a fost stabilită.

##### *Alăptarea*

După administrarea orală, paracetamolul se excretă în laptele matern în cantități mici. Până în prezent nu au fost raportate reacții adverse la sugar. Paracetamolul poate fi utilizat la femeile care alăptează, atâta timp cât nu se depășește doza recomandată.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paracetamolul nu interferează cu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu paracetamol trebuie avut în vedere faptul că se pot observa reacții adverse cum sunt somnolență ușoară și vertij.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile enumerate mai jos sunt clasificate conform următoarei convenții privind frecvența: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:

- Foarte rare: trombocitopenie, leucopenie, pancitopenie.

Tulburări ale sistemului nervos:

- Frecvente: somnolență ușoară

- Mai puțin frecvente: vertij, somnolență, nervozitate

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

- Mai puțin frecvente: senzație de arsură la nivelul faringelui

- Foarte rare: bronhospasm la pacienți cu predispoziție

Tulburări gastro-intestinale:

- Frecvente: greață, vărsături

- Mai puțin frecvente: diaree, durere abdominală, constipație

Tulburări hepatobiliare:

După un tratament cu doze mari de paracetamol, se pot observa semnele biologice de hepatotoxicitate determinate de creșterea valorilor transaminazelor.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

- Rare: dermatită alergică, incluzând reacții de hipersensibilitate (urticarie, prurit), eritem și angioedem.

- Mai puțin frecvente: efecte nefrotice. Aceste reacții nu au fost raportate în asociere cu dozele terapeutice, cu excepția administrării prelungite.

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave.

După un tratament cu doze mari de acetaminofen, se pot observa semnele biologice de hepatotoxicitate datorită creșterii valorilor transaminazelor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

Consumul unor doze mari de paracetamol poate duce la semne de intoxicație, cu o perioadă de latență de 24-48 ore. Pacienții pot prezenta disfuncție hepatică, necroză hepatocelulară și comă hepatică (care poate fi letală).

Insuficiența renală acută poate apărea ca o consecință a insuficienței hepatice sau, rareori, în absența acesteia.

Pacienții cărora li se administrează tratament cu inductori enzimatici sau care au antecedente de etilism prezintă o sensibilitate crescută de apariție a toxicității hepatice.

Afectarea hepatică este posibilă la adulții care au utilizat paracetamol în doze de 10 g sau peste. Ingestia unei cantități de paracetamol de 5 g sau peste poate duce la afectare hepatică dacă pacientul prezintă factori de risc (vezi mai jos).

#### *Factori de risc:*

Dacă pacientul

- a) urmează tratament pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente inductoare ale enzimelor hepatice.  
sau
- b) consumă, în mod regulat, cantități de alcool etilic mai mari decât cele recomandate.  
sau
- c) este posibil să prezinte depleție de glutatation, de exemplu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, inaniție, cașexie.

Pot apărea următoarele simptome ale supradozajului cu paracetamol:

- În timpul fazei I, care durează între 12 și 14 ore după supradozaj, pacienții pot prezenta frecvent paloare, greață, vărsături, diaforeză, somnolență și stare generală de rău.
- În timpul fazei II, după 24 până la 48 ore, se observă o ameliorare subiectivă a simptomelor dar încep să apară primele semne de afectare hepatică: durere abdominală ușoară, hepatomegalie, creșterea valorilor transaminazelor și bilirubinei, timp de protrombină prelungit și oligurie.
- În timpul fazei III, după 48 ore, transaminazele ating valorile maxime și apar: icter, coagulopatie, hipoglicemie, evoluție spre comă hepatică.

S-a raportat apariția aritmiilor cardiace.

La adulți, hepatotoxicitatea poate apărea după ingestia unei doze unice de paracetamol de 10-15 g (150-250 mg/kg); dozele de 20-25 g sau mai mari pot fi letale.

Cazurile letale sunt rare la doze de paracetamol mai mici de 15 g.

#### Tratament:

Controlul adecvat al supradozajului cu paracetamol necesită tratament imediat.

În pofida absenței primelor simptome, pacienții trebuie internați de urgență în spital pentru tratament imediat.

Tratamentul de urgență în cazurile de supradozaj cu paracetamol constă în evacuare gastrică prin aspirație sau lavaj gastric și administrarea de cărbune activ (numai dacă antidotul este administrat pe cale i.v., deoarece pe cale orală cărbunele activ oprește absorbția antidotului), dacă intoxicația s-a produs cu mai puțin de 4 ore în urmă și în doze egale sau mai mari de 10 g.

Deoarece cantitatea de paracetamol ingerată este, de obicei, nesigură și nu prezintă siguranță în ceea ce privește abordarea terapeutică, trebuie determinată concentrația plasmatică de paracetamol cât mai curând posibil, dar niciodată mai devreme de 4 ore de la ingestie (pentru a avea siguranța că s-a atins concentrația plasmatică maximă). Tratamentul specific cu antidotul, acetilcisteină, trebuie administrat imediat (nu trebuie să se aștepte rezultatele analizelor de laborator pentru a începe tratamentul intoxicației) dacă au trecut mai puțin de 24 ore de la ingestie. Rezultatele sunt foarte bune dacă acetilcisteina este administrată în primele 16 ore, în special în primele 8 ore. Cu toate acestea, s-a raportat succesul terapeutic chiar și atunci când administrarea acetilcisteinei a început după 36 ore de la ingestia paracetamolului. Dacă pacientul este incapabil să rețină acetilcisteina datorită vărsăturilor, poziționarea unei sonde duodenale



permite administrarea acetilcisteinei. În alternativă se administrează metionină pe cale orală, dacă pacientul nu vomită și este conștient.

Pacienților cu insuficiență hepatică trebuie să li se administreze soluție i.v. de glucoză, pentru prevenirea hipoglicemiei.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte analgezice și antipiretice, anilide, paracetamol.  
Codul ATC: N02BE01

Paracetamolul prezintă proprietăți farmacologice cu eficacitate dovedită, ca analgezic și antipiretic, chiar dacă prezintă efect antiinflamator slab.

Nu s-a stabilit complet mecanismul acțiunii analgezice. Paracetamolul poate acționa predominant prin inhibarea sintezei de prostaglandină la nivelul sistemului nervos central (SNC) și, în măsură mai mică, printr-o acțiune periferică de blocare a generării impulsurilor dureroase. Acțiunea periferică se poate datora, de asemenea, inhibării sintezei de prostaglandine sau inhibării sintezei sau acțiunilor altor substanțe care sensibilizează receptorii pentru durere la stimularea mecanică sau chimică.

Efectul antipiretic al paracetamolului se datorează, probabil, acțiunii centrale asupra centrului de reglare termică din hipotalamus, care produce vasodilatație periferică ce determină creșterea fluxului sanguin prin piele, transpirație și pierdere de căldură. Acțiunea centrală presupune probabil inhibiția sintezei de prostaglandine la nivelul hipotalamusului.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Paracetamolul este absorbit rapid și aproape complet de la nivelul tractului gastro-intestinal. După administrarea paracetamolului, concentrația plasmatică maximă este atinsă în interval de 10 - 60 minute. După numai 8 ore, o cantitate mică de medicament este detectabilă în plasmă.

Distribuție:

Paracetamolul este distribuit rapid și uniform în majoritatea țesuturilor organismului. Legarea paracetamolului de proteinele plasmatică este scăzută.

Metabolizare:

Paracetamolul este metabolizat de către sistemul enzimatic microzomial hepatic. Aproximativ 80-85% din paracetamolul prezent în organism este conjugat în principal cu acidul glucuronic și, în măsură mai mică, cu acidul sulfuric. O cantitate mică de paracetamol este deacetilată, probabil la p-aminofenol, care provoacă methemoglobinemie.

Datele provenite din studii efectuate *in vitro* și la animale au arătat faptul că, în cantități mici, paracetamolul este metabolizat de către sistemul enzimatic microzomial al citocromului P-450, formând un metabolit intermediar reactiv, care este metabolizat în cea mai mare parte pe calea conjugării cu glutatation și în final este excretat în urină, împreună cu acidul mercapturic. S-a sugerat faptul că acest metabolit intermediar este responsabil de inducția necrozei hepatice de către paracetamol și că dozele mari de paracetamol pot provoca depleția glutatationului, care determină inactivarea acestui metabolit toxic.

La doze mari, capacitatea căilor metabolice de conjugare cu acid glucuronic și cu acid sulfuric poate fi depășită, ceea ce determină o creștere a metabolizării paracetamolului pe căi alternative.

Medicamentele care au potențial de a modifica aceste procese metabolice (de exemplu: acetilcisteină, cisteină, mercaptoamină) au fost studiate ca antidoturi posibile pentru hepatotoxicitatea indusă de către paracetamol.

Eliminare:

Timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului este de 1,25-3 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului poate fi prelungit în cazul ingestiei dozelor toxice sau la pacienții cu leziuni hepatice.

Paracetamolul se excretă prin urină, în principal sub formă de glucuronat de acetaminofen și, în cantități mici, sub formă de sulfat și mercaptat de acetaminofen și sub formă de medicament nemetabolizat. Aproximativ 85% din doza de paracetamol se excretă în urină sub formă liberă și conjugată în interval de 24 ore de la ingestie. Administrarea paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă poate duce la acumularea conjugatelor de paracetamol.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Paracetamolul administrat în doze hepatotoxice a demonstrat potențial genotoxic și carcinogen (tumori hepatice și renale) la șoarece și șobolan. Cu toate acestea, se consideră că această activitate genotoxică și carcinogenă este legată de modificările metabolizării paracetamolului în doze/concentrații crescute și nu reprezintă un risc pentru utilizarea în condiții clinice.

La doze nehepatotoxice, paracetamolul nu a fost teratogen la șoarece și nu a determinat anomalii ale dezvoltării intrauterine la șobolan. Dozele mari de paracetamol administrat pe cale orală au afectat spermatogeneza și au provocat atrofie testiculară.

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității pentru reproducere și dezvoltare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid citric monohidrat

Citrat de sodiu

Zahăr

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Parahidroxibenzoat de propil (E216)

Gumă Xantan

Apă purificată

Aromă de portocale

*Substanță(e) cu aromă naturală*

*Substanță(e) cu aromă artificială*

*Alcool etilic*

*Butilhidroxianisol (E320)*

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani pentru flaconul nedeschis.

După prima deschidere a flaconului, suspensia orală trebuie utilizată în interval de 6 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Suspensie orală de 85 ml în flacon din sticlă (de tip III) brună, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, într-o cutie care conține, de asemenea, o seringă de 5 ml pentru administrare orală, cu gradații de câte 0,25 ml.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

US Pharmacia Sp. z o.o.  
ul. Ziębicka 40,  
50-507 Wrocław  
Polonia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11139/2018/01

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare - Februarie 2013  
Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2018

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023