

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paracetamol Accord 500 mg comprimate efervescente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat a 500 mg conține sodiu 418,5 mg și sorbitol (E420) 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat efervescent.

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, rotunde, plate, cu marginea teșită, netede pe ambele fețe, cu aromă de lămâie.

Diametru: aproximativ 25,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor și/sau febrei de intensitate ușoară până la moderată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza maximă zilnică nu trebuie depășită din cauza riscului de afectare hepatică gravă (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Adulți și adolescenți cu greutatea corporală peste 50 kg (>15 ani):

1-2 comprimate (500 mg-1 g) o dată la fiecare 4 până la 6 ore, după cum este necesar.

În general, nu este necesar să se depășească 3 g paracetamol pe zi (6 comprimate în 24 de ore).

Doza maximă este de 4 g paracetamol (8 comprimate în 24 de ore).

Copii și adolescenți

Dozele pentru copii și adolescenți trebuie determinate în funcție de greutatea corporală și trebuie folosite formele farmaceutice adecvate.

Informația cu privire la vârsta copiilor în relație cu greutatea corporală, redată mai jos, are doar un caracter orientativ.

Dozele recomandate pentru copii sunt de 10-15 mg/kg corp la fiecare 4-6 ore, de 3 până la 4 ori în decurs de 24 de ore. Doza maximă pentru copii este de 60 mg/kg/24 de ore, împărțită în 4 doze.

Copii cu greutatea corporală peste 40 kg (>12 ani):

Un comprimat (500 mg) la fiecare 4-6 ore. Doza maximă este de 2,5 g (5 comprimate în 24 de ore).

Intervalul dintre doze trebuie să fie întotdeauna de cel puțin 4 ore.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatul se adaugă într-un pahar cu apă și trebuie dizolvat complet înainte de administrare.

Grupe speciale de pacienți:

Afectarea funcției hepatice, consumul cronic de alcool:

La pacienții cu funcție hepatică deteriorată sau sindrom Gilbert, doza trebuie redusă sau intervalul dintre doze trebuie crescut (vezi pct. 4.4).

Afectarea funcției renale:

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie redusă:

Rata filtrării glomerulare	Doza
10-15 ml/minut	500 mg la fiecare 6 ore
< 10 ml/minut	500 mg la fiecare 8 ore

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă prudență în administrarea de paracetamol la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, insuficiență hepatocelulară moderată până la severă (inclusiv sindrom Gilbert), insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh >9), hepatită acută, tratament concomitent cu medicamente care afectează funcția hepatică, deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, anemie hemolitică, deshidratare, abuz de alcool și malnutriție cronică.

Nu trebuie asociat cu alte medicamente analgezice care conțin paracetamol (de exemplu medicamente care conțin asocieri de substanțe).

Dozele mai mari decât cele recomandate conduc către un risc de deteriorare hepatică foarte severă.

Ca regulă, semnele clinice ale deteriorării hepatice debutează, în general, doar după câteva zile și ating apogeul după 4-6 zile. Un antidot trebuie administrat cât mai repede posibil. Vezi, de asemenea, pct. 4.9 Supradozaj.

În eventualitatea unei febre foarte înalte, semne ale unei infecții secundare sau dacă simptomele durează mai mult de 3 zile, tratamentul trebuie reevaluat.

Trebuie acordată prudență pacienților cu astm bronșic, sensibili la acid acetilsalicilic, deoarece la utilizarea de paracetamol au fost raportate reacții ușoare de bronhospasm (reacție încrucișată).

Riscurile de supradozaj sunt mai mari la pacienții cu patologie hepatică non-cirotică de natură alcoolică, din cauza consumului de alcool. Trebuie acordată atenție pacienților cu alcoolism cronic. În astfel de cazuri,

doza nu trebuie să fie mai mare de 2 g paracetamol pe zi. Nu trebuie să se consume alcool pe durata tratamentului cu paracetamol.

Trebuie acordată atenție pacienților cu status de epuizare a glutatationului, cum ar fi în sepsis; utilizarea de paracetamol poate crește riscul de acidoză metabolică.

Acest medicament conține 418,5 mg sodiu pe comprimat efervescent, echivalent cu 20,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu un regim controlat de sodiu.

Acest medicament conține 100 mg sorbitol (E420) pe fiecare comprimat efervescent. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Efecte asupra analizelor de laborator

Paracetamolul poate influența dozarea serică a acidului uric prin metoda cu acid fosfotungstic și dozarea serică a glucozei prin metoda glucozooxidază-peroxidază.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Studiile au arătat că efectul *warfarinei* poate fi potențat în cadrul tratamentului cu paracetamol. Aparent, efectul crește odată cu doza de paracetamol, dar poate să apară și la doze de doar 1,5 g-2 g paracetamol pe zi pentru cel puțin 5-7 zile. Administrările unice de paracetamol în doze recomandate nu sunt incriminate să producă vreun efect.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii paracetamolului

În studiile de farmacocinetică, a fost demonstrat că medicamentele care induc enzimele hepatice, de exemplu anumite medicamente antiepileptice (*fenitoină, fenobarbital, carbamazepină*) reduc ASC concentrației plasmatică de paracetamol la aproximativ 60%. Alte medicamente care induc enzimele hepatice, de exemplu rifampicina și sunătoarea (*Hypericum*) sunt de asemenea suspectate că determină concentrații scăzute de paracetamol. Suplimentar, poate exista un risc crescut de afectare hepatică dat de tratamentul cu dozele maxime recomandate de paracetamol la pacienții care se află sub tratament cu medicamente care induc enzimele hepatice.

Probenecidul înjumătățește imediat clearance-ul paracetamolului prin inhibarea conjugării acestuia cu acidul glucuronic. Acest lucru înseamnă că dozele de paracetamol pot fi reduse la jumătate în cadrul tratamentului concomitent cu *probenecid*.

Rata de absorbție a paracetamolului poate fi crescută de *metoclopramid*, însă aceste două medicamente pot fi administrate simultan. Absorbția paracetamolului este redusă de *colestiramină*. Colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră de la administrarea de paracetamol în cazul în care se dorește atingerea efectului analgezic maxim.

Zidovudina poate afecta metabolizarea paracetamolului și invers, aspect care se poate adăuga toxicității ambelor medicamente.

Efectele Paracetamol Accord 500 mg comprimate efervescente asupra farmacocineticii altor medicamente

Paracetamolul poate influența farmacocinetica cloramfenicolului. Prin urmare, este recomandată determinarea concentrațiilor plasmatică de cloramfenicol în cadrul asocierii medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate mare de date privind femeile gravide nu indică nicio toxicitate malformativă, nicio toxicitate fetoneonatală. Studiile epidemiologice asupra neurodezvoltării la copii expuși la paracetamol în utero arată rezultate neconcludente. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, totuși trebuie utilizat la cea mai mică doză eficientă, pentru cel mai scurt timp posibil și la cea mai mică frecvență posibilă.

Alăptarea

Cantități scăzute de paracetamol sunt excretate în laptele uman. Nu s-au raportat reacții adverse la sugarii alăptați. Paracetamolul poate fi utilizat în timpul alăptării, atât timp cât nu se depășește doza recomandată. În cazul utilizării pe termen lung, trebuie manifestată prudență.

Fertilitatea

Nu există preocupări cu privire la efectele tratamentului cu paracetamol asupra fertilității.

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

Nu au fost observate efecte.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cauzate de Paracetamol Accord 500 mg comprimate efervescente sunt, în general, rare. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reacțiile cutanate și valorile serice ridicate ale transaminazelor hepatice.

Frecvența reacțiilor adverse este specificată după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Tulburări trombocitare, tulburări ale celulelor stem, agranulocitoză, trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, anemie hemolitică, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Alergii (cu excepția angioedemului)
	Foarte rare	Șoc anafilactic, reacții de hipersensibilitate (care necesită întreruperea tratamentului)
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Rare	Depresie, confuzie, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Tremor, cefalee
Tulburări oculare	Rare	Vedere anormală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Rare	Hemoragie, durere abdominală, diaree, greață, vărsături
Tulburări hepatobiliare	Rare	Valori crescute ale transaminazelor hepatice, funcție hepatică anormală, insuficiență hepatică, necroză hepatică, icter
	Foarte rare	Deteriorare hepatică
Afecțiuni cutanate și ale	Rare	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, angioedem,

Țesutului subcutanat		dermatită alergică
	Foarte rare	Au fost raportate reacții cutanate grave
	Frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Piurie sterilă (urină tulbure), efecte adverse renale

Deteriorarea hepatică asociată utilizării de paracetamol a fost observată în relație cu abuzul de alcool. Riscul de deteriorare renală nu poate fi exclus în totalitate în cadrul utilizării pe termen lung.

Nefrita interstițială a fost raportată întâmplător după utilizarea pe termen lung a dozelor ridicate. Au fost raportate unele cazuri de *eritem polimorf*, edem al laringelui, anemie, alterarea hepatică și hepatită, alterarea renală (insuficiență renală severă, hematurie, anureză) și vertij.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

La doze excesive, capacitatea de conjugare a ficatului poate fi redusă după ce o parte importantă din doză este metabolizată prin oxidare. În cazul în care rezervele de glutatone sunt epuizate, metaboliții intermediari activi se leagă ireversibil de macromoleculele hepatice. Simptomele clinice ale afectării hepatice sunt observabile, în general, după câteva zile. Prin urmare, este esențial să se înceapă tratamentul cu un antidot cât de repede posibil astfel încât să se prevină sau să se reducă la minimum deteriorarea hepatică, după administrarea dozelor toxice.

Toxicitate:

Vezi mai jos subcapitolul “Tratament” pentru informații cu privire la concentrațiile plasmatice toxice. Intoxicații letale au fost produse de 5 g paracetamol administrate în decurs de 24 de ore la copii de până la 3,5 ani, 15-20 g pentru adulți și 10 g pentru pacienții cu alcoolism. În general, doza toxică pentru un adult este de 140 mg/kg și doza toxică pentru copii este de 175 mg/kg. Înfometarea, deshidratarea, tratamentul medicamentos cu inductori ai enzimelor hepatice (antiepileptice, prometazina, etc.) și consumul cronic ridicat de alcool sunt factori de risc și pot determina deteriorare hepatică pronunțată, chiar și la doze reduse. Chiar și supradoza “terapeutică” sub-acute a condus la intoxicații grave, dozele aflându-se în intervalul 6 g/zi timp de o săptămână, 20 g pentru 2-3 zile, etc.

Simptomatologie:

În primele ore după ingerare și apoi în următoarele 1-2 zile pot apărea dureri abdominale, greață și vărsături. După 2-3 zile pot apărea și semne ale afectării hepatice cu valori plasmatice crescute ale transaminazelor, valori în scădere ale protrombinei, coagulopatie, icter, stare generală de rău, hipoglicemie, hipokaliemie, hipofosfatemie, acidoză metabolică, coagulare diseminată în vasele de sânge. Insuficiență hepatică și comă hepatică cu manifestări. Afectarea hepatică atinge de obicei apogeul după 4-6 zile. Afectarea renală vine secundar afectării hepatice sau ca singură sau principală manifestare toxică în primele 24-72 de ore ale supradozajului. Au fost raportate pancreatita și deteriorarea toxică miocardică însoțită de aritmie și

insuficiență cardiacă. La concentrații extrem de mari, au existat rapoarte cu privire la pierderea conștienței, combinată cu acidoză și hiperglicemie. Pancitopenie.

Tratament

Dacă este necesar, se va efectua lavajul gastric și administrarea de cărbune activat. Concentrațiile plasmatice de paracetamol trebuie măsurate la 4 ore după ingerare, sau mai târziu. Răspuns acut. Valori scăzute false pot fi determinate dacă s-a administrat deja acetilcisteină. În cazul în care s-a administrat un antidiareic, o nouă probă trebuie prelevată la două ore după prelevarea celei dintâi (concentrații de vârf întârziate). Inițierea tratamentului cu acetilcisteină în primele 8-10 ore furnizează protecție completă împotriva deteriorării hepatice, după care efectul este diminuat. Se poate utiliza acetilcisteina dacă concentrația de paracetamol este peste următoarele niveluri, la momentele respective după expunere: 1000 micromol/l la 4 ore, 700 micromol/l la 6 ore și 450 micromol/l la 9 ore. În cazul existenței simultane a alcoolismului, înfometării, deshidratării, funcției hepatice deteriorată sau tratamentului cu medicamente care induc enzimele hepatice, acestea pot fi premise pentru stabilirea pragului pentru tratamentul cu antidot pentru aproximativ $\frac{3}{4}$ din nivelurile menționate. Metoda de administrare este adaptată circumstanțelor (nivel de conștiență, tendința la vărsături, etc.). Cu toate acestea s-a demonstrat că administrarea intravenoasă de acetilcisteină este mai eficientă și sigură. Doza de acetilcisteină: *intravenos*, inițial 150 mg/kg în 200-300 ml soluție perfuzabilă izotonă timp de 15 minute, apoi 50 mg/kg în 500 ml soluție de glucoză 50 mg/ml timp de 4 ore și apoi 6,25 mg/kg și oră timp de 16 ore (75 mg/kg dizolvate în 500 ml soluție izotonă de glucoză și administrate timp de 12 ore). Dacă este necesar, volumele de lichide pot fi reduse. Pentru informații cu privire la o anumită schemă de tratament, adresați-vă Biroului (local) de Informare Toxicologică. În situații excepționale, acetilcisteina poate fi administrată oral în cazul în care calea intravenoasă nu este disponibilă. Pentru informații, adresați-vă Biroului (local) de Informare Toxicologică. Acetilcisteina poate furniza un anumit grad de protecție chiar și după 10 ore, dar în astfel de cazuri trebuie administrat tratament prelungit. De asemenea, acetilcisteina reduce mortalitatea în eventualitatea manifestării insuficienței hepatice induse de paracetamol (vă rugăm să discutați cu Biroului de Informare Toxicologică). Este necesară monitorizarea cu atenție a funcțiilor hepatice și renale, statusului de coagulare, statusului de lichide și electrolitic. Deseori este necesar tratamentul insuficienței hepatice și renale în cazurile unde termenul limită pentru administrarea eficientă a tratamentului cu antidot a fost depășit și sunt prezente concentrații plasmatice toxice. Hemoperfuzia poate fi indicată în circumstanțe speciale. În cazuri extreme, poate fi necesar transplantul hepatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice și antipiretice, cod ATC: N02BE01.

Paracetamolul este un derivat de anilină cu efect analgezic și antipiretic, similar celui al acidului acetilsalicilic.

Efectul antipiretic este probabil realizat prin acțiune asupra centrului de termo-reglare din hipotalamus, prin care este mărită disiparea căldurii. Acțiunea centrală este probabil legată de inhibarea sintezei prostaglandinelor în hipotalamus.

Perioada de latență pentru efectul analgezic este de aproximativ o jumătate de oră. Efectul maxim este atins în decurs de 1-2 ore și durează 4-5 ore. Evoluția efectului antipiretic este oarecum mai lentă. Astfel, perioada de latență este de aproximativ o jumătate de oră până la o oră, efectul maxim de reducere a febrei este înregistrat după 2-3 ore iar acesta durează aproximativ 8 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paracetamolul este bine absorbit pe cale orală. Concentrația plasmatică maximă este realizată în jumătate de oră până la o oră după ingerare.

Distribuție

Paracetamolul este rapid distribuit în toate țesuturile. Concentrațiile în sânge, salivă și plasmă sunt comparabile. Legarea de proteinele plasmatică este în proporție mică, la dozele recomandate.

Metabolizare:

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore. Paracetamolul este metabolizat în principal în ficat prin glucuronoconjugare și sulfoconjugare. O cantitate mică (aproximativ 3-10% dintr-o doză terapeutică) este metabolizată prin oxidarea de către citocromul P450 iar metabolitul activ intermediar astfel format se leagă preferențial de glutatationul hepatic și este eliminat sub formă de conjugat cu cisteina și acidul mercaptopurinic.

Eliminare

Eliminarea se face renal. Aproximativ 2-3% dintr-o doză terapeutică se elimină sub formă nemodificată, aproximativ 80-90% sub formă glucurono-conjugată și sulfat-conjugată și o cantitate mai mică sub formă de conjugat cu cisteina și acidul mercaptopurinic.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/minut), eliminarea paracetamolului și a metaboliților acestuia este întârziată.

Pacienții vârstnici

Conjugarea este nemodificată în cadrul acesti grupe de pacienți.

Copii și adolescenți

La nou-născuți și copii <12 ani, sulfoconjugarea este calea principală de eliminare iar glucuronoconjugarea este mai redusă față de adulți. Eliminarea totală la copii este comparabilă cu cea a adulților, ca urmare a capacității crescute pentru sulfoconjugare. La copii, formarea metabolitului intermediar toxic este mai redusă față de adulți. Suplimentar, nou-născuții au o capacitate mărită de a reface glutatationul hepatic. Prin urmare, afectarea hepatică severă cauzată de paracetamol pare să aibă o incidență mai mică la copii față de adulți. La copii, timpul de înjumătățire prin eliminare al paracetamolului este de 2-2,5 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date pre-clinice relevante privind evaluarea de siguranță, altele decât cele care au fost deja acoperite prin Rezumatul caracteristicilor produsului.

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 anhidru (E330)

Hidrogenocarbonat de sodiu

Sorbitol (E420)

Carbonat de sodiu anhidru

Povidonă

Simeticonă

Zaharină sodică

Macrogol

Powdarome lemon premium (preparate aromatizante, substanțe aromatizante, substanțe natural aromatizante, maltodextrină din porumb, gumă arabica, alfa-tocoferol)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Flacon: a se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Folie: a se păstra în ambalajul primar original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Folie perforată cu doze unitare [hârtie în 4 straturi/PE/Al/Surlyn (copolimer de etilenă/acid metacrilic/zinc)] care conține 6, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40, 60, 90 100 și 500 de comprimate efervescente.

Flacon cu dop din PE, alb, opac, prevăzut cu dispozitiv împotriva deschiderii ilicite și desicant încorporat (granule uscate sau perle de silicagel și sită moleculară) care conține 6, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40, 60, 90 100 și 500 de comprimate efervescente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa,
Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11579/2019/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020