

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paracetamol Accord 1000 mg comprimate efervescente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat efervescent conține paracetamol 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat a 1000 mg conține sodiu 435,42 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 (cu diametrul de 25,4 mm), plate, cu marginea teșită, netede pe ambele fețe, cu aromă de lămâie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Paracetamol Accord este indicat la adulți cu vârstă de 18 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală este de 1 comprimat per administrare, repetată după 6-8 ore. Dacă este necesar, administrarea poate fi repetată după cel puțin 4 ore.

De obicei, nu este necesar să se depășească doza de 3 g de paracetamol pe zi, adică 3 comprimate pe zi.

Cu toate acestea, în cazul durerilor mai severe, doza poate fi crescută până la 4 g pe zi (4 comprimate).

Intervalul de timp minim între două doze trebuie să fie de 4 ore.

Nu trebuie utilizat mai mult de 1 comprimat (1 g) la o singură administrare.

Administrarea regulată previne variațiile în intensitate ale durerii sau ale febrei.

Dacă durerea persistă mai mult de 5 zile, febra persistă mai mult de 3 zile sau, dacă durerea sau febra se agravează sau apar alte simptome, trebuie evaluată situația clinică.

În situații de febră mare (peste 39 °C) sau febră recurentă, paracetamolul nu trebuie utilizat, cu excepția

cazului în care este prescris de medic, deoarece aceste situații pot indica o boală gravă care necesită evaluare și tratament medical.

Pentru dureri în gât, acest medicament nu trebuie administrat mai mult de 2 zile succesive, fără a evalua situația clinică.

Doza maximă zilnică

Doza zilnică maximă de paracetamol nu trebuie să depășească 4 g pe zi.

Paracetamolul (acetaminofenul) este o componentă obișnuită a asocierilor de medicamente. Acest lucru trebuie luat în considerare pentru a nu depăși doza zilnică maximă și pentru a evita riscul de supradozaj (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Doza zilnică maximă la adulții care cântăresc mai puțin de 50 kg este de 2 g/zi.

Insuficiență renală

În prezența insuficienței renale moderate până la severe, doza trebuie redusă:

Filtrare glomerulară	Doza
10-50 ml/min	500 mg la fiecare 6 ore
≤ 10 ml/min	500 mg la fiecare 8 ore

Paracetamol Accord 1000 mg comprimate efervescente nu este adecvat la pacienți cu insuficiență renală, dacă este necesară o scădere a dozei. Se recomandă utilizarea altor forme farmaceutice/concentrații mai adecvate.

Insuficiență hepatică

La pacienți cu insuficiență hepatică, doza trebuie redusă sau intervalul între administrări prelungit. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 2 g/zi în următoarele situații:

- leziuni hepatice active sau cronice compensate, în special la pacienți cu
- sindrom Gilbert (hiperbilirubinemie familială)
- alcoolism cronic
- malnutriție cronică (rezerve scăzute de glutatation hepatic)
- deshidratare

La pacienți cu insuficiență hepatocelulară severă, Paracetamol Accord 1000 mg comprimate efervescente poate să nu fie adecvat. Se recomandă utilizarea altor forme farmaceutice/concentrații mai adecvate.

Vârstnici

În general, ajustările dozei nu sunt necesare.

Copii și adolescenți:

Paracetamol Accord nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârstă mai mică de 18 ani.

Mod de administrare

Acest medicament este administrat pe cale orală.

Se lasă comprimatul să se dizolve într-un pahar cu apă și nu se ingerează până când formarea de bule nu este finalizată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la clorhidratul de propacetamol (pro-medicament al paracetamolului) sau la oricare dintre excipienții din medicament.

Intoleranță la fructoză.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Utilizarea prelungită sau frecventă este descurajată. Utilizarea prelungită, cu excepția cazului în care se face sub supraveghere medicală, poate fi dăunătoare.

Leziuni ale ficatului

- Administrarea de doze zilnice multiple într-o singură administrare poate afecta grav ficatul; în acest caz nu întotdeauna apare pierderea stării de conștiință. Cu toate acestea, trebuie solicitată imediat asistență medicală din cauza riscului de leziuni hepatice ireversibile (vezi pct. 4.9).
- Se recomandă prudență în cazul existenței următorilor factori de risc care pot scădea pragul de toxicitate hepatică. Doza trebuie ajustată în aceste cazuri (vezi pct. 4.2), iar doza zilnică maximă nu trebuie în niciun caz depășită la acești pacienți. Trebuie evaluat raportul risc/beneficiu, evitând prelungirea tratamentului la pacienți cu:
 - anemie, boli cardiace sau boli pulmonare
 - hepatită acută
 - disfuncție renală severă
 - disfuncție hepatică severă
 - sindrom Gilbert (în acest din urmă caz, utilizarea ocazională este acceptabilă, dar administrarea prelungită a dozelor mari poate crește riscul apariției reacțiilor adverse).
 - deshidratare
 - malnutriție cronică, anorexie, bulimie sau cașexie (rezerve scăzute de glutatation hepatic)
 - deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază
- utilizarea paracetamolului la pacienți care consumă în mod obișnuit alcool (3 sau mai multe băuturi alcoolice - bere, vin, lichior - zilnic) poate determina leziuni hepatice.
- la alcoolici cronici, nu trebuie administrate mai mult de 2 g/zi de paracetamol împărțite în mai multe doze.
- tablourile toxice asociate paracetamolului pot fi produse fie prin administrarea unei singure supradoze, fie prin mai multe administrări cu doze excesive de paracetamol.

Pacienți astmatici

- Se recomandă controlul pacienților astmatici sensibili la acid acetilsalicilic, deoarece au fost raportate reacții bronhospastice ușoare la administrarea de paracetamol (reacție încrucișată). Deși aceste reacții au apărut doar la o minoritate dintre acești pacienți, în unele cazuri pot apărea reacții grave, în special atunci când se administrează doze mari de paracetamol. Utilizarea acestuia poate crește riscul de apariție a astmului.

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

- Automedicația cu paracetamol trebuie limitată când este urmat tratament cu anticonvulsivante, deoarece utilizarea concomitentă a ambelor medicamente sporește hepatotoxicitatea și scade biodisponibilitatea paracetamolului, în special în cazul tratamentelor cu doze mari de paracetamol.
- Utilizarea concomitentă a mai multor medicamente care conțin paracetamol poate duce la intoxicație (vezi pct. 4.9).

Excipienți cu efect cunoscut

- Acest medicament conține sorbitol. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia acest medicament.
- Acest medicament conține 435,42 mg de sodiu per comprimat efervescent, echivalent cu 21,77% din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Interacțiuni cu analizele de laborator

Administrarea de paracetamol poate să interfereze cu dozarea acidului uric în sânge prin metoda cu acid fosfo-tungstic și dozarea glicemiei prin metoda glucozooxidază-peroxidază.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamolul este metabolizat intens în ficat, astfel încât poate interacționa cu alte medicamente care utilizează aceleași căi metabolice sau care sunt capabile să acționeze, inhibând sau inducând astfel de căi. Unii dintre metaboliții săi sunt hepatotoxici, astfel încât consumul cronic de alcool sau administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici : barbiturice, carbamazepină, fenitoină, **rifampicină**, anumite **anticonvulsivante**, izoniazidă, etanol, primidonă și sunătoare (*Hypericum perforatum*) etc., pot crește hepatotoxicitatea paracetamolului datorită formării crescute și mai rapide de metaboliți toxici. Acest lucru poate duce la reacții hepatotoxice, în special atunci când se utilizează doze crescute de paracetamol. Prin urmare, trebuie să se manifeste prudență în cazul utilizării concomitente a substanțelor inductoare enzimatic (vezi pct. 4.9).

- **Alcoolul etilic:** potențarea toxicității paracetamolului, datorită posibilei inducții a producției hepatice de produși hepatotoxici derivați din paracetamol.
- **Anticoagulantele orale (acenocumarol, warfarină):** posibilitatea potențării efectului anticoagulant, prin inhibarea sintezei hepatice a factorilor de coagulare. Cu toate acestea, având în vedere relevanța clinică aparent redusă a acestei interacțiuni la majoritatea pacienților, se consideră alternativa terapeutică analgezică cu salicilați, atunci când există un tratament anticoagulant. Cu toate acestea, doza și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurte posibil, cu monitorizarea periodică a INR.
- **Anticonvulsivante (fenitoină, fenobarbital, metilfenobarbital, primidonă):** scăderea biodisponibilității paracetamolului, precum și accentuarea hepatotoxicității în cazul supradozajului, din cauza inducției metabolizării hepatice.
- **Isoniazidă:** scăderea clearance-ului paracetamolului, cu posibilitatea creșterii acțiunii și/sau toxicității acestuia, ca urmare a inhibării metabolizării sale hepatice.
- **Lamotrigină:** scăderea biodisponibilității lamotriginei, cu posibilitatea reducerii efectului acesteia, ca urmare a inducției metabolizării sale hepatice.
- **Metoclopramid și domperidonă:** cresc absorbția paracetamolului în intestinul subțire, ca urmare a efectului acestor medicamente de evacuare gastrică.
- **Probenecid:** determină o scădere de aproape 2 ori a clearance-ului paracetamolului prin inhibarea conjugării acestuia cu acidul glucuronic. **Doza de paracetamol poate fi înjumătățită în cazul administrării concomitente cu probenecid.**
- **Propranolol:** creșterea nivelurilor plasmatice ale paracetamolului, posibil datorită inhibării metabolismului hepatic al acestuia.
- **Rășini schimbătoare de ioni (colestiramină):** scăderea absorbției paracetamolului, cu posibilitatea inhibării efectului acestuia, prin fixarea paracetamolului în intestin.
- **Flucloxacilină:** se recomandă prudență când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilina din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu gaură anionică ridicată (HAGMA), în special la pacienți cu un factor de risc pentru deficitul de glutatation, cum sunt insuficiența renală severă, sepsisul, malnutriția și alcoolismul cronic. Se recomandă monitorizare atentă pentru apariția tulburărilor metabolice acido-bazice, în mod specific HAGMA, prin determinarea 5-oxoprolinei în urină.
- **Cloramfenicol:** Paracetamolul poate influența farmacocinetica cloramfenicolului. Prin urmare, este recomandată determinarea concentrațiilor plasmatice de cloramfenicol în cadrul asocierii medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum amplu de date privind femeile gravide nu indică niciun risc de apariție a malformațiilor și nicio toxicitate fetală sau neonatală. Studiile epidemiologice asupra neurodezvoltării la copii expuși la paracetamol

în utero prezintă rezultate neconcludente. Dacă este necesar clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, cu toate acestea, trebuie utilizat în cea mai mică doză eficientă, cel mai scurt timp posibil și cu cea mai redusă frecvență de administrare posibilă.

Alăptarea

Deși în laptele matern au fost măsurate concentrații maxime de 10 până la 15 µg/ml (de la 66,2 la 99,3 µmoli/l) după 1 sau 2 ore de la ingestia de către mamă a unei doze unice de 650 mg, în urina sugarilor nu a fost detectat paracetamol sau metaboliții acestuia. Timpul de înjumătățire prin eliminare în laptele matern este de la 1,35 la 3,5 ore.

Paracetamolul și metaboliții săi sunt excretați în laptele uman, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic. Administrat în dozele prescrise, nu există efecte negative cunoscute asupra nou-născuților alăptați la sân. Paracetamolul poate fi administrat la femeile care alăptează dacă nu se depășește doza recomandată. Trebuie să se manifeste prudență în cazul utilizării prelungite.

Fertilitatea

Nu sunt cunoscute reacții adverse asupra fertilității când Paracetamol Accord este utilizat corect așa cum este prescris.

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

Paracetamol Accord nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a. Raportarea profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în perioada de utilizare a paracetamolului sunt: hepatotoxicitate, toxicitate renală, modificări ale formulei sanguine, hipoglicemie și dermatită alergică.

b. Tabel cu reacțiile adverse

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $<1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ până la $<1/1000$)

Foarte rare ($<1/10.000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări vasculare	Rare	Hipotensiune arterială
Tulburări hepatobiliare	Rare	Niveluri crescute ale transaminazelor hepatice
	Foarte rare	Hepatotoxicitate (icter)
Tulburări generale și condiții ale locului de administrare	Rare	Disconfort
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate care oscilează între o erupție cutanată tranzitorie simplă sau urticarie și șoc anafilactic.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Trombocitopenie, agranulocitoză, leucopenie, neutropenie, anemie hemolitică.

Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hipoglicemie
Tulburări renale și urinare	Foarte rare	Piurie sterilă (urină tulbure), reacții adverse ale rinichiului
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Au fost raportate reacții cutanate grave.

În cazul observării apariției reacțiilor adverse, trebuie notificat sistemul de farmacovigilență și, dacă este necesar, tratamentul trebuie întrerupt.

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 direct 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
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome:

Simptomele supradozajului includ amețeli, vărsături, pierderea poftei de mâncare, icter, dureri abdominale și insuficiență renală și insuficiență hepatică. În cazul supradozajului pe cale orală, pacientul trebuie să primească imediat tratament într-un serviciu medical, chiar atunci când nu există semne sau simptome semnificative. Acestea, chiar dacă pot cauza decesul, adeseori nu se manifestă imediat după ingestie, apărând abia după a treia zi. Decesul poate surveni ca urmare a necrozei hepatice. De asemenea, poate să apară și insuficiența renală acută.

Supradozajul de paracetamol este evaluat în patru faze, care încep din momentul ingestiei:

- **FAZA I** (12-24 ore): greață, vărsături, diaforeză și anorexie;
- **FAZA II** (24-48 de ore): ameliorare clinică; începe să crească nivelul AST, ALT, bilirubinei și protombinei.
- **FAZA III** (72-96 ore): vârf de hepatotoxicitate; pot apărea valori de 20 000 pentru AST
- **FAZA IV** (7-8 zile): recuperare

Este posibilă apariția hepatotoxicității. Doza minimă toxică este de 6 g la adulți și mai mult de 100 mg/kg la copii. Doze mai mari de 20-25 g sunt potențial letale. Simptomele de hepatotoxicitate includ greață, vărsături, anorexie, stare de rău, diaforeză, dureri abdominale și diaree. Hepatotoxicitatea nu se manifestă decât după 48-72 de ore de la ingestie. Dacă doza ingerată a fost mai mare de 150 mg/kg sau dacă nu se poate determina cantitatea ingerată, trebuie obținută o probă de paracetamol seric la 4 ore după ingestie. În cazul în care apare hepatotoxicitatea, evaluați funcția hepatică și repetați evaluarea la intervale de 24 de ore. Insuficiența hepatică poate duce la encefalopatie, comă și deces.

Nivelurile plasmatiche de paracetamol mai mari de 300 µg/ml, măsurate la 4 ore după ingestie, au fost asociate cu leziuni hepatice la 90% dintre pacienți. Acestea devin manifeste când nivelurile plasmatiche de paracetamol la 4 ore depășesc 120 µg/ml sau depășesc 30 µg/ml la 12 ore de la ingestie.

Ingestia cronică a unor doze mai mari de 4 g/zi poate conduce la hepatotoxicitate tranzitorie. Rinichii pot fi afectați de necroză tubulară și pot apărea leziuni miocardice.

Management de caz:

Tratament de urgență

- Spitalizare imediată.
- După supradozaj trebuie prelevată o probă de sânge pentru a determina nivelul de paracetamol cât mai curând posibil, înainte de începerea tratamentului.
- Evacuarea rapidă a produsului ingerat prin lavaj gastric, urmată de administrarea de cărbune activat (adsorbant) și sulfat de sodiu (laxative).
- Dializa poate scădea concentrația plasmatică a paracetamolului.
- Tratamentul constă în administrarea **antidotului N-acetilcisteină (NAC)**, pe cale intravenoasă sau orală, dacă este posibil înainte să fi trecut 10 ore de la ingestie. NAC poate oferi protecție chiar și după 10 ore, dar, în astfel de cazuri, se administrează un tratament prelungit.

Tratament simptomatic.

Testele hepatice trebuie efectuate la începutul tratamentului și trebuie repetate la fiecare 24 de ore. În majoritatea cazurilor, transaminazele hepatice vor reveni la normal în una până la două săptămâni, cu recuperarea completă a funcției hepatice. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, poate fi indicat un transplant hepatic.

În toate cazurile se va efectua aspirație și lavaj gastric, de preferat în termen de 4 ore de la ingestie.

Există un **antidot specific** pentru toxicitatea produsă de paracetamol: N-acetilcisteina care poate fi administrată intravenos sau oral.

Administrare intravenoasă:

Se recomandă 300 mg/kg de N-acetilcisteină (echivalentul a 1,5 ml/kg de soluție apoasă 20%, pH: 6,5), administrată intravenos, pe o perioadă de 20 de ore și 15 minute, conform următoarei scheme:

- Doza de atac: 150 mg/kg (echivalentul a 0,75 ml/kg de soluție apoasă de N-acetilcisteină 20%, pH 6,5), lent intravenos sau diluat în 200 ml de glucoză 5%, timp de 15 minute.
- Doza de întreținere
 - a. Inițial se vor administra 50 mg/kg (echivalentul a 0,25 ml/kg de soluție apoasă de N-acetilcisteină 20%, pH: 6,5) în 500 ml de glucoză 5% în perfuzie lentă timp de 4 ore.
 - b. Ulterior, se vor administra 100 mg/kg (echivalentul a 0,50 ml/kg de soluție apoasă de N-acetilcisteină 20%, pH: 6,5) în 1000 ml de glucoză 5% în perfuzie lentă timp de 16 ore.

În cazul copiilor, volumul soluției de glucoză 5% pentru perfuzie trebuie ajustat în funcție de vârsta și greutatea copilului, pentru a evita congestia vasculară pulmonară.

Eficacitatea antidotului este maximă dacă acesta este administrat înainte de trecerea celor 8 ore de la intoxicație; scade progresiv începând cu a 8-a oră și devine ineficient la 15 ore de la intoxicație.

Administrarea soluției apoase de N-acetilcisteină 20% poate fi întreruptă atunci când rezultatele analizei de sânge arată niveluri sanguine de paracetamol sub 200 µg/ml.

Reacții adverse ale N-acetilcisteinei IV: în mod excepțional, au fost observate erupții cutanate tranzitorii și anafilaxie, în general în intervalul cuprins între 15 minute și 1 oră de la începutul perfuziei.

Administrare orală:

Antidotul de N-acetilcisteină trebuie să fie administrat în interval de 10 ore de la supradozaj.

Doza recomandată de antidot pentru adulți este:

- o doză inițială de 140 mg/kg corp
- 17 doze de 70 mg/kg corp, câte una la fiecare 4 ore

Fiecare doză trebuie diluată până la 5% cu o băutură de cola, suc de struguri, suc de portocale sau apă, înainte de a fi administrată, din cauza mirosului neplăcut și a proprietăților sale iritante sau sclerozante. Dacă doza este vomitată în decurs de 1 oră de la administrare, aceasta trebuie repetată.

Dacă este necesar, antidotul (diluat în apă) poate fi administrat prin intubație duodenală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice; Anilide
Cod ATC: N02BE01.

Substanța activă paracetamol este un analgezic care are și proprietăți antipiretice.

Mecanismul exact de acțiune al paracetamolului este necunoscut, deși se știe că acesta acționează la nivelul sistemului nervos central și, într-o măsură mai mică, blochează generarea impulsurilor dureroase la nivel periferic.

Se consideră că paracetamolul crește pragul durerii prin inhibarea sintezei de prostaglandine, prin blocarea ciclooxigenazelor din sistemul nervos central (în mod specific COX-3). Cu toate acestea, paracetamolul nu inhibă semnificativ ciclooxigenazele din țesuturile periferice.

Paracetamolul stimulează activitatea căilor serotoninergice descendente, care blochează transmiterea semnalelor nociceptive către măduva spinării din țesuturile periferice. În acest sens, unele date experimentale indică faptul că administrarea de antagoniști ai diferitelor subtipuri de receptori serotoninergici administrați intraspinal sunt capabili să anuleze efectul antinociceptiv al paracetamolului.

Acțiunea antipiretică este obținută prin inhibarea sintezei de PGE1 în hipotalamus, organ fiziologic coordonator al procesului de termoreglare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pe cale orală, biodisponibilitatea paracetamolului este de 75-85%. Acesta este absorbit pe scară largă și rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în funcție de forma farmaceutică într-un interval de 0,5 până la 2 ore.

Distribuție

Gradul de legare la proteinele plasmatice este de 10%. Timpul necesar pentru obținerea efectului maxim este de 1 până la 3 ore, iar durata de acțiune este de 3 până la 4 ore.

Metabolizare:

Metabolismul paracetamolului este supus unui efect hepatic de prim pasaj, urmând o cinetică liniară. Totuși, această liniaritate dispare atunci când se administrează doze mai mari de 2 g. Paracetamolul este metabolizat în principal în ficat (90-95%), fiind eliminat în principal în urină sub formă de conjugat cu acid glucuronic și, într-o proporție mai mică, cu acid sulfuric și cisteină; mai puțin de 5% este excretat nemodificat.

Dozele mari pot satura căile obișnuite ale metabolizării hepatice, ceea ce conduce la utilizarea unor căi metabolice alternative care dau generează metaboliți hepatotoxici și posibil metaboliți nefrotici ca urmare a depleției glutatationului.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 1,5 până la 3 ore (acesta crește în caz de supradozaj și la pacienți cu insuficiență hepatică, la vârstnici și la copii).

Variații fiziopatologice

Insuficiență renală: în caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 10 ml/min), eliminarea paracetamolului și a metaboliților acestuia este întârziată.

Insuficiență hepatică: Paracetamolul trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică și este contraindicat când există boală activă, în special hepatită alcoolică, din cauza inducției CYP 2E1 care are ca efect formarea crescută a metabolitului hepatotoxic al paracetamolului.

Vârstnici: Capacitatea de conjugare nu este modificată. A fost observată o creștere a timpului de înjumătățire prin eliminare a paracetamolului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Paracetamolul, în doze terapeutice, nu prezintă efecte toxice și numai la doze foarte mari provoacă necroză hepatică centrolobulară la animale și la om. De asemenea, la doze foarte mari, paracetamolul provoacă methemoglobinemie și hemoliză oxidativă la câini și pisici și foarte rar la om.

Au fost observate în studiile de toxicitate cronică, subcronică și acută, efectuate pe șobolani și șoareci, leziuni gastrointestinale, modificări ale hemoleucogramelor cu formulă, degenerarea parenchimului hepatic și renal, inclusiv necroză. Pe de o parte, cauzele acestor modificări au fost atribuite mecanismului de acțiune și, pe de altă parte, metabolizării paracetamolului. S-a observat, de asemenea, la om, că metaboliții par să producă efectele toxice și modificări corespunzătoare la nivelul organelor. În plus, au fost descrise cazuri foarte rare de hepatită cronică agresivă reversibilă în timpul utilizării prelungite (adică timp de 1 an) cu doze terapeutice. În cazul dozelor subtoxice, semnele de intoxicație pot apărea după 3 săptămâni de tratament. Prin urmare, paracetamolul nu trebuie administrat nici perioade îndelungate și nici în doze mari. Cercetările suplimentare nu au demonstrat niciun risc genotoxic relevant al paracetamolului la doze terapeutice, adică la doze non-toxice.

Studiile pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat apariția de tumori la doze de paracetamol non-hepatotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric anhidru (E330)

Sorbitol (E420)

Hidrogenocarbonat de sodiu (E500)

Povidonă (E1201)

Simeticonă

Carbonat de sodiu (E500)

Zaharină sodică (E954)

Macrogol

Aroma de lămâie conține preparate aromatizante, substanțe aromatizante, substanțe natural aromatizante, maltodextrină de porumb, gumă arabica, alfa-tocoferol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Folie termosudată : 2 ani.

Tub : 2 ani.

Perioada de valabilitate pentru flaconul cu comprimate: 15 zile de la prima deschidere

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Folie: acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Condiții de păstrare în timpul utilizării pentru flaconul cu comprimate:

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Folie termosudată cu doze unitare (hârtie/PE/Aluminiu) care conține 4 sau 10 comprimate efervescente per folie.

Un ambalaj (cutie de carton care include prospectul) conține:

8 comprimate (2 folii x 4 comprimate)

10 comprimate (1 folie x 10 comprimate)

16 comprimate (4 folii x 4 comprimate)

20 comprimate (5 folii x 4 sau 2 x 10 comprimate)

32 comprimate (8 folii x 4 comprimate)

40 comprimate (10 folii x 4 comprimate sau 4 folii x 10 comprimate)

50 comprimate (5 folii x 10 comprimate)

100 comprimate (25 folii x 4 comprimate sau 10 folii x 10 comprimate)

Tub din polietilenă albă opacă și capac de siguranță din PE cu desicant încorporat (silicagel) cu 8 sau 10 comprimate per flacon cu comprimate.

Un ambalaj (cutie de carton care include prospectul) conține:

8 comprimate (1 flacon x 8 comprimate)

10 comprimate (1 flacon x 10 comprimate)

16 comprimate (2 flacoane x 8 comprimate)

20 comprimate (2 flacoane x 10 comprimate)

32 comprimate (4 flacoane x 8 comprimate)

40 comprimate (5 flacoane x 8 comprimate sau 4 flacoane x 10 comprimate)

50 comprimate (5 flacoane x 10 comprimate)

100 comprimate (10 flacoane x 10 comprimate)

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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. Tasmowa 7, Warszawa,

02-677, Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14706/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022