

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paracetamol Zentiva 500 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg, sub formă de paracetamol DC 555,55 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: propilhidroxibenzoat (E216) < 2%, etilhidroxibenzoat (E214) < 2%.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate neacoperite în formă de discuri, de culoare albă sau alb cenușie, cu margini conturate, având gravată o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paracetamol Zentiva este indicat la adulți, adolescenți cu vârsta peste 12 ani și copii cu vârsta peste 6 ani, în tratamentul simptomatic al durerilor ușoare și medii cu diferite localizări: cefalee (inclusiv migrenă), artralгии, lombalgii, algii dentare, dureri faringiene, durere postvaccinală, dismenoree. Tratamentul simptomatic al febrei.

4.2 Doze și mod de administrare

Paracetamol Zentiva se administrează pe cale orală la adulți, adolescenți cu vârsta peste 12 ani și copii cu vârsta peste 6 ani, cu respectarea intervalului de minim 4 ore între două administrări și a dozei maxime zilnice.

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:

Doza recomandată este de 500-1000 mg paracetamol (1-2 comprimate) la intervale de 4 ore, administrată la nevoie.

Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 4 ore. Doza maximă recomandată pentru adulți este de 4 g paracetamol (8 comprimate) pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani:

Doza zilnică maximă este de 60 mg/kg, care trebuie împărțită în prize egale, de exemplu:

- în prize de câte 15 mg/kg, administrate la intervale de 6 ore sau
- în prize de câte 10 mg/kg, administrate la intervale de 4 ore.

Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 4 ore. Nu trebuie administrate mai mult de 4 doze pe zi.

Este necesară reevaluarea tratamentului dacă:

- durerea tratată, îndeosebi cea articulară, persistă mai mult de 5 zile;
- febra persistă mai mult de 3 zile și simptomatologia se agravează;
- faringita severă persistă mai mult de 2 zile și este însoțită sau urmată de febră, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, greață sau vărsături.

Copii cu vârsta sub 6 ani:

La această grupă de vârstă, se recomandă utilizarea formelor farmaceutice adecvate vârstei.

Insuficiență renală ușoară și moderată

Se va administra cu precauție în insuficiența renală ușoară și moderată, fără a fi necesară reducerea dozei.

4.3 Contraindicații

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

Insuficiență hepatocelulară.

Hepatită acută.

Anemie hemolitică severă.

Insuficiență renală severă.

Deficit de glucozo-6 fosfat dehidrogenază.

Copii cu vârsta sub 6 ani (din cauza formei farmaceutice neadecvate).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hepatotoxicitate

Utilizarea de doze mai mari decât cele recomandate poate determina risc de insuficiență hepatică severă. Paracetamolul poate fi deja hepatotoxic la doze de peste 6 g zilnic. Totuși, insuficiența hepatică poate apărea chiar la doze mult mai mici în cazul efectului concomitent al alcoolului, al inductorilor enzimatici hepatici sau al altor substanțe hepatotoxice.

Hepatotoxicitatea poate apărea și la doze terapeutice de paracetamol, după un tratament de scurtă durată și la pacienți fără leziuni hepatice preexistente (vezi pct. 4.8).

Este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

Insuficiență renală

Se va administra cu precauție în insuficiența renală ușoară și moderată, fără a fi necesară reducerea dozei.

Hipersensibilitate

Poate apărea bronhospasm la pacienții cu sensibilitate preexistentă la acidul acetilsalicilic și / sau la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Alcool etilic

Alcoolismul cronic poate crește toxicitatea hepatică a paracetamolului. Se impun precauții în caz de alcoolism și afecțiuni hepatice, incluzând hepatită virală (crește riscul hepatotoxicității).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

La utilizarea de Paracetamol Zentiva, au fost raportate reacții adverse cutanate care pun în pericol viața, ca sindromul Stevens Johnson și necroliza epidermică toxică. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate și monitorizați cu atenție. Dacă apar simptome sau semne de sindrom Stevens-Johnson și de necroliză epidermică toxică (de exemplu erupție cutanată progresivă, de multe ori cu vezicule sau leziuni ale mucoaselor), pacienții trebuie să oprească imediat tratamentul cu Paracetamol Zentiva și să solicite asistență medicală.

Copii și adolescenți

Studiile efectuate nu au evidențiat probleme specifice privind administrarea la copii. Trebuie utilizate formele farmaceutice adecvate și dozele recomandate.

Nu administrați acest medicament copiilor fără recomandarea medicului, în cazul în care copilul suferă de o boală a ficatului și/sau ia orice alt medicament care conține paracetamol.

Vârstnici

Nu sunt probleme specifice vârstei.

Excipienți

Paracetamol Zentiva conține propilhidroxibenzoat (E216) și etilhidroxibenzoat (E214), care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții cu alcoolism cronic, există risc de hepatotoxicitate în cazul administrării de lungă durată și în doze mari de paracetamol.

Riscul toxicității paracetamolului poate fi crescut la pacienții aflați în tratament cu alte medicamente potențial hepatotoxice sau cu medicamente inductoare ale enzimelor microzomale hepatice, cum sunt anumite medicamente hipnotice (glutetimida) și antiepileptice (de exemplu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, topiramat), rifampicina și alcoolul etilic. Stimularea metabolismului determină creșterea producției metabolitului oxidativ hepatotoxic al paracetamolului. Hepatotoxicitatea va apărea în cazul în care producția acestui metabolit depășește capacitatea normală de legare a glutatationului.

Absorbția paracetamolului este accelerată de metoclopramidă și domperidonă.

Colestiramina reduce absorbția paracetamolului, dacă se administrează în prima oră de la ingestia de paracetamol.

Paracetamolul poate crește riscul de sângerare la pacienții tratați cu warfarină sau antivitamine K. Pacienții tratați cu paracetamol și antivitamine K trebuie monitorizați pentru menținerea unei coagulări adecvate și apariția complicațiilor legate de sângerări.

Administrarea concomitentă pe termen lung de paracetamol și AINS (în principal acid acetilsalicilic) în doze mari crește riscul de nefropatie analgezică și de alte reacții adverse renale. Asocierea paracetamol-salicilați trebuie administrată pe termen scurt; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

AINS și / sau acidul acetilsalicilic pot induce bronhospasm la pacienții cu sensibilitate cunoscută la acest tip de medicamente.

Contraceptivele orale pot crește clearance-ul paracetamolului.

Administrarea concomitentă a lamotriginei cu paracetamol determină reducerea timpului de înjumătățire al lamotriginei și creșterea eliminării urinare a lamotriginei.

Administrarea de interferon în asociere cu paracetamol poate determina o creștere a valorilor enzimelor hepatice și o creștere a efectului antiviral. S-a observat hepatotoxicitate și după asocierea zidovudinei cu paracetamolul.

Administrarea de paracetamol în asociere cu probenecid determină o scădere a clearance-ului paracetamolului și o creștere a timpului său de înjumătățire plasmatică.

Administrarea concomitentă de flucloxacilină și paracetamol poate determina acidoză metabolică, în special la pacienții cu factori de risc pentru depleția glutatationului hepatic, cum sunt sepsis, malnutriție sau alcoolism cronic.

Când se administrează concomitent cu cloramfenicol, poate apărea o încetinire evidentă a eliminării acestuia, asociată cu creșterea toxicității.

Se recomandă prudență la asocierea Paracetamol Zentiva cu medicamente care conduc la încetinirea evacuării gastrice (de exemplu propantelina).

Paracetamol Zentiva nu se va asocia cu alte medicamente care conțin paracetamol.

Modificări ale rezultatelor unor analize de laborator

Paracetamolul poate influența valorile uricemiei determinate prin metoda acidului fosfotungstic (valori fals crescute) și ale glicemiei, prin metode oxidative (valori fals scăzute).

Creșterile bilirubinei plasmatică, ale timpului de protrombină, ale activității lactatdehidrogenazei și transaminazelor evidențiază afectarea toxică hepatică și apar în special la doze mai mari de 8 g paracetamol pe zi sau administrarea de lungă durată a unor doze mai mari de 3-5 g paracetamol pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene ale paracetamolului. Un volum mare de date privind femeile gravide nu au indicat nici efecte malformative, nici toxicitate fetală/neonatală. Paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic; cu toate acestea, trebuie utilizat în doza minimă eficace, pentru o perioadă de timp cât mai scurtă posibil și cu o frecvență cât se poate de mică.

Alăptarea

Paracetamolul se excretă în laptele uman, dar nu în cantități semnificative clinic.

Medicamentul poate fi administrat în timpul sarcinii și alăptării, în dozele terapeutice și pentru o scurtă perioadă de timp, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic/risc potențial.

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

Paracetamol Zentiva nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: 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 (în general asimptomatică, rar sângerări sau hematoame, scaune negre și moi, sânge în urină și fecale, pete roșii pe tegumente), neutropenie, leucopenie, pancitopenie.

Cu frecvență necunoscută: agranulocitoză (faringită și febră, neașteptat), anemie hemolitică la pacienții cu deficit preexistent de glucozo-6 fosfatdehidrogenază.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții alergice de tipul angioedemului, dispnee, bronhospasm, transpirații, greață, scăderea tensiunii arteriale până la stare de șoc.

5-10% dintre pacienți cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic pot prezenta aceleași manifestări și în cazul administrării de paracetamol (astm bronșic indus de medicamente analgezice).

Cu frecvență necunoscută: șoc anafilactic, angioedem.

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: sindrom Kounis.

Tulburări respiratorii toracice și mediastinale

Rezultatele unui studiu caz-control au sugerat că utilizarea frecventă (zilnică sau săptămânală) a paracetamolului poate fi asociată cu apariția simptomelor de astm bronșic, dar aceasta nu contraindică utilizarea acestuia în dozele recomandate, chiar la pacienții cu astm bronșic diagnosticat.

Cu frecvență necunoscută: bronhospasm (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită, afectare hepatică (icter conjunctival sau tegumentar).

Cu frecvență necunoscută: citoliză hepatică care poate conduce la insuficiență hepatică acută.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: creștere a creatininemiei (în special secundar sindromului hepato-renal), colică renală (algie lombară puternică apărută brusc), insuficiență renală (oligo-anurie).

La doze mari și în caz de tratament prelungit, paracetamolul poate produce afectarea funcției renale până la insuficiență renală cronică (nefropatie caracteristică analgezicelor), în special la persoane cu disfuncție renală preexistentă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: eritem, urticarie, dermatită, reacții de hipersensibilitate (erupție cutanată tranzitorie, parestezie, prurit). Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave precum necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloza exantematoasă acută generalizată.

Cu frecvență necunoscută: erupție medicamentoasă fixă (vezi pct. 4.4).

Dacă apar cazuri rare de reacții de hipersensibilitate sub formă de șoc anafilactic, edem Quincke, eritem, urticarie și erupție cutanată tranzitorie, trebuie întreruptă definitiv administrarea acestui medicament.

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se impune tratament medical imediat, chiar dacă nu sunt prezente manifestări clinice.

Simptomatologie

Intoxicația se poate produce la persoane vârstnice sau copii mici (supradozaj terapeutic sau intoxicație accidentală).

În primele 24 ore de la supradozajul cu paracetamol apar, în general, greață, vărsături, anorexie, paloare, dureri abdominale.

Supradozajul cu paracetamol poate provoca citoliză hepatică, până la necroză hepatică completă și ireversibilă (insuficiență hepatocelulară), hemoragie gastrointestinală, acidoză metabolică, encefalopatie, colaps cardiovascular, comă și deces.

La 12 până la 48 de ore după un supradozaj acut pot apărea valori crescute ale transaminazelor hepatice, ale lactat dehidrogenazei și bilirubinei, cu o reducere a valorilor protrombinei.

Afectarea hepatică poate deveni aparentă după 12-48 ore de la ingestie și manifestă după 2-4 zile. Pot să apară hipoglicemie, aritmii, coagulare intravasculară diseminată. Se poate produce necroză tubulară renală cu insuficiență renală, asociată sau nu hepatotoxicității.

De asemenea, supradozajul cu paracetamol poate determina pancreatită acută, insuficiență renală acută și pancitopenie.

Tratament

Pacienții trebuie spitalizați pentru o supraveghere medicală atentă. Se recomandă efectuarea imediată a lavajului gastric dacă paracetamolul a fost ingerat în ultimele 4 ore. Poate fi necesară administrarea orală de metionină sau administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină, care au efect benefic în următoarele 48 de ore după ingestia paracetamolului, acționând ca antidot prin neutralizarea metabolitului hepatotoxic al acestuia. Se recomandă instituirea unui tratament de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide (inclusiv combinații), codul ATC: N02BE01.

Acțiunea analgezică moderată se bazează pe inhibarea sintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central și în mai mică măsură la nivel periferic. Ca antipiretic moderat acționează probabil prin inhibarea formării prostaglandinelor la nivelul centrului termoreglator din hipotalamus. Acțiunea antiinflamatoare este foarte mică, probabil datorită lipsei afinității pentru ciclooxigenaza din periferie. Efectul analgezic apare la circa 20 minute de la administrarea orală a paracetamolului în doză de 500 – 1000 mg și durează aproximativ 4 ore. Efectul antipiretic este maxim la 4 ore de la administrarea unei doze de 10 mg/kg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală *absorbția* paracetamolului de la nivelul tractului gastro-intestinal este rapidă și completă, atingând o concentrație maximă, C_{max} după 30-60 min.

Distribuția este rapidă și în toate țesuturile organismului, atingând concentrații comparabile în sânge, salivă și în plasmă. Legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție mică, de 25%. Traversează bariera fetoplacentară (fără efect teratogen); traversează slab bariera hematoencefalică; trece în laptele matern.

Metabolizarea are loc la nivel hepatic, 90-95% prin glucurono- și sulfoconjugare. Un metabolit intermediar al paracetamolului se poate acumula în caz de supradozaj; acesta este hepatotoxic și posibil nefrototoxic. La doze terapeutice uzuale, acest metabolit este detoxifiat prin conjugare cu glutatationul, devenind netoxic. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2-3 ore. Nu se modifică în caz de insuficiență renală, dar poate fi prelungit în caz de supradozaj, în unele afecțiuni hepatice, la vârstnici și la nou-născuți; la copii, timpul de înjumătățire plasmatică poate fi mai scurt. Durata acțiunii este de 3-4 ore, fiind maximă între 1 și 3 ore.

Eliminarea se face în principal prin urină. 90% din doza ingerată se elimină pe cale renală în primele 24 ore, mai ales sub forma glucuronoconjugată (60-80%), sulfoconjugată (20-30%) și foarte puțin (sub 5%) sub forma nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore. Se poate elimina prin hemodializă, hemoperfuzie și dializă peritoneală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: în caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min), eliminarea paracetamolului și a metabolizilor este întârziată.
Vârstnici: capacitatea de conjugare hepatică nu este modificată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de teratogenitate efectuate la animale nu au relevat un efect teratogen al paracetamolului. Nu au fost semnalate efecte carcinogene și genotoxice la doze echivalente cu cele utilizate terapeutic la om. Studiile de toxicitate la animale au evidențiat că dozele mari determină atrofi testiculară și inhibarea spermatogenezei. Relevanța unor asemenea efecte nu este cunoscută la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 30
Amidon de porumb
Amidon de porumb pregelatinizat
Amidonglicolat de sodiu
Acid stearic
Propilhidroxibenzoat (E216)
Etilhidroxibenzoat (E214).

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 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al care conține 10 comprimate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al care conțin 10 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, Sector 3, 032266 București, România
Tel.: + 40 21 30 47 200
Fax: + 40 21 34 54 004

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7828/2006/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2016