

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paracetamol Terapia 500 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate convexe, de culoare albă sau aproape albă, cu suprafețe compacte și omogene, margini intacte, diametrul de 12 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Paracetamol Terapia 500 mg comprimate este indicat în:

- Tratamentul simptomatic al durerilor de intensitate ușoară până la moderată, cu diferite localizări: cefalee, algii dentare, artralгии, mialгии, dismenoree.
- Tratamentul simptomatic al febrei.

Acest medicament este recomandat numai adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Dozele se stabilesc în funcție de greutatea corporală și de vârstă; o doză unică variază de la 10 până la 15 mg/kg greutate corporală (=g.c), până la o doză zilnică totală maximă recomandată de 60 mg/kg. Pentru a evita riscul supradozării, aveți grijă ca niciun alt medicament administrat concomitent (incluzând medicamentele care se eliberează cu sau fără prescripție medicală) să nu conțină paracetamol (vezi pct. 4.4).

Doze

#### Adulți

Doza zilnică uzuală recomandată la adulți este de unu până la două comprimate de 500 mg, doză care se repetă dacă este necesar după 4-6 ore, fără a se depăși 4 g paracetamol pe zi (adică 8 comprimate).

#### Doza zilnică maximă recomandată:

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

- Doza unică maximă este de 1 g (2 comprimate)

### Copii și adolescenți

- Copii cu vârsta sub 12 ani: Paracetamol Terapia comprimate nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani.
- Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani și greutatea corporală cuprinsă între 41 și 50 kg: doza recomandată pentru o priză este de un comprimat, doză care se poate repeta după 4-6 ore, dacă este necesar, fără a se depăși 6 comprimate pe zi.
- Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 și 18 ani și greutatea corporală peste 50 kg: aceleași doze ca și la adulți.

### Modul și frecvența administrării

Paracetamol Terapia 500 mg comprimate se administrează oral.

Intervalul dintre doze depinde de simptome și de doza zilnică maximă recomandată. Administrarea sistematică permite prevenirea durerii sau oscilațiile febrei. În funcție de revenirea simptomelor (febră și/sau durere) este permisă repetarea administrării. Totuși, de preferat, următoarea administrare poate fi efectuată după 6 ore și în nici un caz la mai puțin de 4 ore. La adolescenți, administrarea trebuie efectuată la intervale regulate, inclusiv pe timpul nopții, de preferat la interval de 6 ore sau la interval de minim 4 ore.

Tratamentul trebuie întrerupt și este necesar consult medical dacă:

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

### *Grupe speciale de pacienți*

#### Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală severă intervalul minim între administrări trebuie modificat conform tabelului:

<b>Clearance-ul creatininei</b>	<b>Interval între doze</b>
≥50 ml/min	4 ore
10-50 ml/min	6 ore
< 10 ml/min	8 ore

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, doza trebuie redusă sau trebuie prelungit intervalul dintre administrări.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 60 mg/kg și zi (până la maxim 2g pe zi) în următoarele situații:

- adulți cu greutatea sub 50 kg
- afectare hepatică cronică sau activă compensată, în special la acei pacienți cu insuficiență hepatocelulară ușoară până la moderată,
- sindrom Gilbert (hiperbilirubinemie familială)
- alcoolism cronic
- malnutriție cronică (rezerve scăzute de glutatation hepatic)
- deshidratare.

#### *Vârstnici*

În mod obișnuit nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la paracetamol sau clorhidrat de propacetamol (precursor al paracetamolului) sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct.6.1.

Insuficiență hepatocelulară severă sau boală hepatică activă decompensată.

Copii cu vârsta sub 12 ani datorită concentrației și formei farmaceutice.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a evita riscul de supradozaj, se va verifica prezența paracetamolului în componența altor medicamente administrate concomitent.

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

Administrarea de paracetamol în doze mai mari decât cele recomandate atrage de la sine riscul de afectare hepatică foarte severă. Simptomele clinice ale afectării hepatice sunt de obicei vizibile după primele 1-2 zile de supradozarea a paracetamolului. Simptome foarte grave ale afectării hepatice sunt observate de obicei după 3-4 zile. Tratamentul cu antidot trebuie administrat cât mai curând posibil (vezi pct. 4.9).

Paracetamolul trebuie folosit cu precauție în caz de:

- insuficiență hepatocelulară incluzând sindromul Gilbert (hiperbilirubinemie familială),
- insuficiență renală severă,
- deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD) poate duce la anemie hemolitică,
- alcoolism cronic, consum excesiv de alcool (3 sau mai multe băuturi alcoolice zilnic),
- anorexie, bulimie sau cașexie; malnutriție cronică (rezerve hepatice scăzute de glutatation),
- deshidratare, hipovolemie.

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofiere testiculară și inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu Paracetamol Terapie 500 mg la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

Copii

Trebuie utilizate formele farmaceutice adecvate și dozele recomandate fiecărei categorii de vârstă.

Paracetamolul poate provoca reacții cutanate grave, cum ar fi pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP), sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (TEN), care pot fi fatale. Pacienții trebuie informați despre semnele reacțiilor cutanate grave iar utilizarea medicamentului trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată sau orice alt semn de hipersensibilitate.

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

Nu se va asocia cu alte medicamente care conțin paracetamol.

#### Efectele altor medicamente asupra paracetamol

În cazul utilizării concomitente a paracetamolului, în doze care altfel sunt sigure, cu medicamente cu efect inductor enzimatic, de exemplu hipnotice și antiepileptice (printre altele glutetimidă, fenobarbital, izoniazidă, fenitoină, carbamazepină) și rifampicină, poate crește riscul afectării hepatice. Același lucru este valabil și pentru consumul cronic de alcool etilic.

Administrarea concomitentă a fenitoinăi poate determina o reducere a eficacității paracetamolului și o creștere a riscului de hepatotoxicitate. Pacienții cărora li se administrează fenitoină trebuie să evite

utilizarea unor doze mari și/sau cronice de paracetamol. Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta apariția hepatotoxicității.

În cazul utilizării concomitente de medicamente care conduc la încetinirea evacuării gastrice, de exemplu propanelină, absorbția poate fi încetinită și debutul efectului paracetamolului poate fi întârziat.

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

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi accelerată de către metoclopramidă sau domperidonă.

Administrarea de lungă durată a paracetamolului concomitent cu 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, deoarece salicilamida poate prelungi timpul de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) al paracetamolului; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

Contraceptivele orale pot crește clearance-ul paracetamolului.

În cazul utilizării concomitente a paracetamolului și zidovudinei a fost raportată o accentuare a tendinței de apariție a neutropeniei și hepatotoxicității. Prin urmare, acest medicament nu trebuie utilizat concomitent cu zidovudina numai după evaluarea raportului risc/beneficiu.

Probenecidul determină o scădere la aproape jumătate a clearance-ului paracetamolului, prin inhibarea conjugării acestuia cu acidul glucuronic. În cazul tratamentului concomitent cu probenecid, trebuie avută în vedere scăderea dozei de paracetamol.

#### Efectele paracetamol asupra altor medicamente

Anticoagulante orale: Paracetamol poate mări efectul anticoagulantelor. În cazul administrării cronice de warfarină sau de derivați de cumarină concomitent cu paracetamol în doze mari (peste 2 g pe zi), a fost raportată o creștere a efectului anticoagulant, cu manifestări hemoragice. Prin urmare, în cazul tratamentului concomitent, este de preferat să se monitorizeze mai frecvent timpul de protrombină.

Utilizarea concomitentă a paracetamolului cu derivați de cumarină, inclusiv warfarină poate duce la variații ușoare ale valorilor INR. În acest caz monitorizarea creșterii valorilor INR trebuie realizată în perioada administrării concomitente, precum și timp de o săptămână după ce tratamentul cu paracetamol a fost întrerupt.

În cazul administrării concomitente de paracetamol cu lamotrigină, s-a raportat reducerea eficacității lamotriginei, datorită creșterii clearance-ului său hepatic.

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

#### Interacțiuni cu teste de laborator

Pot să apară valori fals scăzute ale glicemiei determinate prin metoda oxidaze/peroxidaze sau o creștere falsă a valorilor serice ale acidului uric determinat prin testul fosfotungstic.

Creșterile timpului de protrombină și ale valorilor serice ale bilirubinei, lactatdehidrogenazei și transaminazelor serice evidențiază afectarea toxică hepatică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Fertilitatea

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofie testiculară și inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu paracetamol la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

Experiența clinică referitoare la utilizarea paracetamolului pe durata sarcinii și alăptării este limitată.

#### Sarcina

Datele epidemiologice privind folosirea paracetamolului administrat oral în doze terapeutice nu au indicat efecte nedorite la gravide sau la făt/nou-născut.

Studiile asupra reproducerii cu paracetamol administrat oral nu au evidențiat malformații sau efecte toxice la făt.

Date prospective cu privire la femeile gravide expuse la supradoze de paracetamol nu au demonstrat o creștere a riscului de malformație la făt.

Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol in utero prezintă rezultate echivoce.

Cu toate acestea, dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi folosit pe durata sarcinii după o evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. La pacientele gravide, doza recomandată și durata administrării trebuie strict respectate.

#### Alăptare

După administrarea orală, paracetamolul se excretă în laptele matern în cantități mici. Eruptii cutanate tranzitorii au fost raportate la sugarii alăptați. Cu toate acestea, paracetamolul trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

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

Paracetamolul nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### **Experiența postmarketing**

Deoarece reacțiile adverse prezentate mai jos au fost raportate voluntar într-o populație al cărui număr de indivizi este incert, nu este întotdeauna posibilă estimarea corectă a frecvenței lor de apariție.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme, organe și convenția MedDRA 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).

Acest tabel a fost redactat în conformitate cu recomandările Grupului de Lucru CIOMS III și V și pe baza Ghidurilor Comisiei Europene cu privire la Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului, dar frecvența lor este necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Frecvența reacțiilor adverse a fost estimată în urma raportărilor spontane din informațiile obținute după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Investigații diagnostice	Valori INR scăzute Valori INR crescute
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Neutropenie Leucopenie
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Durere abdominală
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie Eritem

	Erupție cutanată tranzitorie Pustuloză exantematoasă acută generalizată Necroză epidermică toxică Sindromul Stevens-Johnson
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (ca simptom la anafilaxiei)
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic Edem Quincke Reacție de hipersensibilitate
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice

#### 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  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

##### *Simptomatologie*

Există un risc de supradozaj, în special la pacienții cu afectare hepatică, în cazuri de etilism cronic, la pacienții cu malnutriție cronică și la pacienții care primesc inductori enzimatici. În special în aceste cazuri supradozajul poate fi fatal.

Simptomele intoxicației apar în primele 24 de ore și se manifestă prin stare de greață, vărsături, anorexie, paloare, indispoziție generală și diaforeză.

Supradozarea prin ingestia acută de paracetamol 7,5 g sau mai mult la adulți, sau de 140 mg/kg corp la copii, provoacă fenomene de citoliză hepatică ce pot evolua către necroză completă și ireversibilă, cu insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie care poate evolua către comă sau deces.

Simultan, se observă nivele crescute ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactatdehidrogenazei și bilirubinei împreună cu scăderea nivelelor de protrombină, care pot să apară în 12-48 de ore de la ingestie.

Simptomele clinice ale afectării hepatice sunt observabile, de obicei după 1 până la 2 zile și ating maximul după 3 până la 4 zile.

##### *Abordare terapeutică:*

- Spitalizare imediată.
- Înainte de începerea tratamentului, se recoltează o probă de sânge pentru dozarea concentrației plasmatică a paracetamolului, cât mai curând posibil, dar nu mai devreme de 4 ore de la ingestia de paracetamol.
- Eliminarea rapidă a medicamentului ingerat, prin lavaj gastric.
- Tratamentul pentru supradozaj include administrarea antidotului, N-acetilcisteină (NAC) pe cale intravenoasă sau orală, dacă este posibil în 8 ore după ingestie. NAC poate asigura un anumit grad de protecție, chiar dacă este administrată după 16 ore.
- Tratament simptomatic.
- Testele hepatice trebuie realizate la începutul tratamentului și repetate la fiecare 24 ore. În cele mai multe cazuri, transaminazele hepatice revin la valori normale în 1 până la 2 săptămâni cu restabilirea completă a funcției hepatice. Totuși în cazurile foarte grave, transplantul hepatic poate fi necesar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide; codul ATC: N02BE01.

Paracetamol Terapia 500 mg comprimate este un derivat de para-aminofenol cu efect analgezic, antipiretic.

Efectul analgezic și antipiretic este maxim la 1-3 ore și durează 3-4 ore de la administrare.

Acțiunea analgezică se bazează pe inhibarea sintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central și în mai mică măsură la nivel periferic. Ca antipiretic 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.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

**Absorbție**

Paracetamolul se absoarbe rapid și aproape complet din tubul digestiv.

**Distribuție**

Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 25%.

Substanța se distribuie larg în organism, traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern.

**Metabolizare**

Paracetamolul este metabolizat în principal în ficat. Căile principale ale metabolizării sunt glucuroconjugarea și sulfoconjugarea. Ultima cale este rapid saturată la doze superioare celor terapeutice.

O altă cale de metabolizare, minoră, catalizată de prin intermediul citocromului P 450, duce la formarea unui metabolit intermediar (N-acetil benzochinon-imina) care, în condiții normale de utilizare, este rapid detoxificat de către glutathionul redus și eliminat în urină după conjugarea cu cisteină și acidul mercaptopuric. Totuși, în intoxicațiile masive, cantitatea acestui metabolit toxic este crescută. Durata acțiunii este de 3-4 ore, fiind maximă între 1 și 3 ore.

**Eliminare**

Eliminarea se face în principal prin urină. 90% din doza ingerată administrată este eliminată pe cale renală în 24 de ore, în principal sub formă glucurono-conjugată (60-80 %) și sulfat-conjugată (20-30%). Mai puțin de 5% este excretată sub formă nemetabolizată.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

**Grupe speciale de pacienți:**

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

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

Genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și fertilitate.

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Efectele administrării paracetamolului la șobolan și șoarece au fost evaluate la 0, 600, 3000 și 6000 ppm timp de 2 ani. Nu a fost evidențiat efectul carcinogenic al paracetamolului la șobolanii masculi și la șoarecii masculi și femele. A fost observată o evidențiere ambiguă a activității de carcinogenitate la

șobolanii femelă bazată pe o creștere a incidenței leucemiei celulare mononucleare.

O verificare comparativă a literaturii asupra genotoxicității și carcinogenității a demonstrat că efectele genotoxice ale paracetamolului apar numai la doze mai mari decât cele recomandate, determinând efecte toxice severe cum ar fi toxicitate pronunțată a ficatului și a măduvei osoase. Valoarea prag pentru genotoxicitate nu este atinsă la doze terapeutice de paracetamol. Studiile la animale nu au evidențiat un potențial carcinogenic la doze non-hepatotoxice. Efectele carcinogene ale paracetamolului au fost observate în studii mai vechi numai la administrarea unor doze foarte mari, citotoxice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Amidon pregelatinizat  
Povidonă  
Amidon glicolat de sodiu  
Acid stearic

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 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 a 10 comprimate  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj Napoca, România

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

13157/2020/01-02

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2020



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.