

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paracetamol Slavia 500 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține paracetamol 500 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate
Comprimate convexe, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paracetamol Slavia are efecte analgezice și antipiretice și 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.

Paracetamol Slavia 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 exprimată în kilograme (kg corp) și de vârstă; o doză unică variază de la 10 până la 15 mg/kg corp, până la o doză zilnică totală maximă recomandată de 60 mg/kg corp.

Pentru a evita riscul supradozării, trebuie 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 recomandată este de 500-1000 mg paracetamol (1-2 comprimate Paracetamol Slavia) la fiecare 4 ore, administrată la nevoie. Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 4 ore.

În general, nu trebuie depășită doza de 3 g paracetamol (6 comprimate Paracetamol Slavia) pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată pentru adulți este de 4 g paracetamol (8 comprimate Paracetamol Slavia) în decurs de 24 de ore.

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

Copii și adolescenți

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.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Acest medicament nu este indicat la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Se recomandă administrarea de paracetamol în forme farmaceutice și concentrații adecvate vârstei.

Modul și frecvența administrării

Paracetamol Slavia se administrează numai pe cale orală.

Comprimatul se administrează cu o cantitate suficientă de lichid (aproximativ 200 ml la adult, dacă este posibil).

Administrarea regulată evită fluctuațiile intensității durerii sau 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 niciun 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 minimum 4 ore.

Este necesară reevaluarea tratamentului dacă:

- durerea tratată, în special durerea articulară, persistă mai mult de 5 zile;
- febra persistă mai mult de 3 zile și simptomatologia 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:

Clearance-ul creatininei	Interval între doze
≥ 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 pe zi (până la maximum 2 g pe zi) în următoarele situații:

- adulți cu greutatea sub 50 kg;
- afectare hepatică cronică sau acută 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 la clorhidrat de propacetamol (precursor al paracetamolului) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Insuficiență hepatocelulară severă sau boală hepatică activă decompensată.
- Copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza concentrației și a formei farmaceutice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu trebuie depășite dozele recomandate.

Pentru a evita riscul unui supradozaj, se recomandă a nu se asocia paracetamol Slavia cu alte medicamente care conțin paracetamol.

La pacienții cu leziuni hepatice preexistente, în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari de Paracetamol Slavia, este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice.

Administrarea de paracetamol în doze mai mari decât cele recomandate se asociază cu riscul de afectare hepatică foarte severă. Simptomele clinice ale afectării hepatice sunt de obicei vizibile după primele 1-2 zile de la supradozarea cu paracetamol. 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 conduce 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 Slavia la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

Copii

Trebuie utilizate formele farmaceutice 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

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

Efectele altor medicamente asupra paracetamolului

În cazul utilizării concomitente a Paracetamol Slavia, în doze altminteri 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 fenitoinii 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, propantelină), 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, Paracetamol Slavia nu trebuie utilizat concomitent cu zidovudina decât 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 Slavia.

Efectele paracetamolului asupra altor medicamente

Anticoagulante orale: Paracetamolul poate mări efectul anticoagulantelor. În cazul administrării cronice de warfarină sau de derivați de cumarină concomitent cu Paracetamol Slavia 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 Slavia a fost întrerupt.

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

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

Modificări ale rezultatelor unor analize de laborator

Paracetamolul poate influența valorile serice ale acidului uric, determinate prin metoda acidului fosfotungstic (valori fals crescute) și ale glicemiei, determinate prin metode oxidative/peroxidaze (valori fals scăzute). 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 Slavia la bărbații care urmează tratament pentru fertilitate scăzută.

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

Sarcina

Numeroase date referitoare la administrarea de paracetamol la femeile gravide au indicat lipsa toxicității atât malformative, cât și fetale/neonatale. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* nu prezintă rezultate concludente. Paracetamol Slavia poate fi administrat în timpul

sarcinii dacă este clinic necesar; totuși, trebuie utilizată doza minimă eficientă, pentru cea mai scurtă durată și cu cea mai redusă frecvență de administrare posibilă.

Alăptarea

Paracetamolul este excretat în laptele matern dar nu în cantități semnificative clinic.

La sugarii alăptați, au fost raportate erupții cutanate tranzitorii. Paracetamol Slavia 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 după punerea pe piață

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme, organe și frecvență, folosind următoarele categorii de frecvență (convenția MedRA): 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).

Deoarece reacțiile adverse prezentate mai jos au fost raportate voluntar într-o populație al cărui număr de indivizi este incert, nu este posibilă estimarea corectă a frecvenței lor de apariție. Tabelul 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, iar frecvența lor este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):

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 Necroliză 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.

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 niveluri crescute ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactatdehidrogenazei și bilirubinei împreună cu scăderea nivelurilor 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 maximumul 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 efectuate 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, o dată cu restabilirea completă a funcției hepatice. Totuși, în cazurile foarte grave, poate fi necesar transplantul hepatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Paracetamolul are proprietăți analgezice și antipiretice bine cunoscute, prin inhibarea ciclooxigenazei. Se consideră că acțiunea analgezică și antipiretică a paracetamolului este determinată, cel puțin în parte, de inhibarea biosintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central.

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

Efecte farmacodinamice

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 din cauza lipsei afinității pentru ciclooxygenaza din periferie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paracetamolul se absoarbe rapid și aproape complet din tubul digestiv.

Distribuție

Paracetamolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 25%.

Substanța se distribuie larg în organism, traversează bariera feto-placentară și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Metabolizarea are loc la nivel hepatic, 90-95% prin glucurono- și sulfoconjugare. O altă cale de metabolizare, minoră, catalizată prin intermediul citocromului P 450, conduce la formarea unui metabolit intermediar al paracetamolului (N-acetil benzochinon-imina), care se poate acumula în caz de supradozaj; acesta este hepatotoxic și posibil nefrotoxic. La doze uzuale terapeutice, acest metabolit este detoxificat prin conjugare cu glutathionul și eliminat în urină după conjugarea cu cisteină și acidul mercapturic. 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 glucuronoconjugată (60-80 %) și sulfoconjugată (20-30%). Mai puțin de 5% este excretată sub formă nemetabolizată.

Timpu 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 metabolizilor săi este încetinită.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității la reproducere și dezvoltare nu sunt disponibile.

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 și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Slavia Pharm S.R.L.
B-dul Theodor Pallady nr. 44C
Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9609/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2017

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>.