

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paracetamol Teva 1000 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține paracetamol 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimat oval biconvex de culoare albă până la aproape albă, cu linie mediană pe ambele fețe. Comprimatul are o dimensiune aproximativă de 9,2 x 22,0 mm și o grosime de aproximativ 7,0-8,5 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al durerilor și/sau al febrei ușoare și moderate.

Paracetamol Teva este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de minimum 16 ani.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Dozele se administrează conform informațiilor din tabelul de mai jos.

Doza depinde de vârstă și masă corporală; în general, doza unică este de 10 – 15 mg/kg masă corporală până la o doză zilnică totală de maximum 60 mg/kg masă corporală.

În fiecare caz, intervalul de dozare depinde de simptome și de doza zilnică totală maximă. Între doze trebuie păstrat un interval de cel puțin 4 ore.

Dacă simptomele persistă după 3 zile de tratament, este necesar să se consulte medicul.

Masă corporală (vârstă)	Doză unică (doză echivalentă de paracetamol) (număr de comprimate)	Doză zilnică maximă (24 ore) (doză echivalentă de paracetamol) (număr de comprimate/doze)	Interval minim între doze
-------------------------	--	---	---------------------------

> 55 kg (adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani)	500 mg – 1 000 mg (¹ / ₂ -1 comprimat)	3 000 mg (maximum 3 comprimate/3-6 doze)	4-6 ore
--	--	---	---------

Doza zilnică maximă (24 de ore) indicată în tabel nu trebuie depășită sub nicio formă.

Se va utiliza cea mai mică doză necesară pentru a obține eficacitatea terapeutică.

Durata maximă de utilizare continuă fără recomandare medicală: 3 zile.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Cu toate acestea, trebuie să se aibă în vedere că insuficiența renală și/sau hepatică sunt mai frecvente la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Paracetamolul trebuie utilizat cu precauție în prezența insuficienței renale și se recomandă un interval mai mare între doze în cazul insuficienței renale severe. În cazul în care clearance-ul creatininei este de 10-50 ml/minut, intervalul minim între administrări trebuie să fie de 6 ore. În cazul în care clearance-ul creatininei este sub 10 ml/minut, intervalul minim între două administrări trebuie să fie de 8 ore.

Insuficiență hepatică

Paracetamolul trebuie utilizat cu precauție în prezența insuficienței hepatice sau a sindromului Gilbert. Doza trebuie redusă sau intervalul de administrare trebuie prelungit.

Nu se va depăși o doză zilnică de 2000 mg la adulți fără recomandarea medicului.

În absența recomandării medicului, nu trebuie să se depășească o doză zilnică maximă de 60 mg/kg masă corporală (până la maximum 2000 mg/zi) în caz de:

- Masă corporală sub 50 kg
- Insuficiență hepatică
- Sindrom Gilbert (icter familial nehemolitic)
- Abuz cronic de alcool etilic
- Deshidratare
- Malnutriție cronică

Consumul cronic de alcool poate reduce pragul de toxicitate a paracetamolului. La acești pacienți, intervalul de timp dintre două doze trebuie să fie de minimum 8 ore.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Comprimatul trebuie înghițit cu un pahar de apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a evita riscul de supradozaj, trebuie să se asigure că medicațiile administrate concomitent nu conțin paracetamol.

În următoarele cazuri, paracetamolul trebuie utilizat cu precauție deosebită, mai exact creșterea intervalului de administrare sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2) și sub supraveghere medicală:

- Insuficiență hepatocelulară (scor Child-Pugh < 9)
- Abuz cronic de alcool etilic
- Insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/minut)
- Sindrom Gilbert (boala Meulengracht)

- Suferiți de o infecție severă, iar acest lucru poate crește riscul de acidoză metabolică. Semnele acidozei metabolice includ:
 - respirație profundă, rapidă, dificilă,
 - senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
 - lipsa poftei de mâncare
- Hepatită acută
- Tratament concomitent cu medicamente care afectează funcția hepatică
- Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- Deficit de glutatation
- Anemie hemolitică
- Deshidratare
- Malnutriție cronică
- Vârstnici

Precauții suplimentare (vezi pct. 4.2)

Nu este încurajată utilizarea prelungită sau frecventă. Pacienții trebuie informați să nu ia concomitent alte produse care conțin paracetamol. Administrarea dozelor zilnice multiple într-o singură ingerare poate afecta sever starea ficatului; în astfel de cazuri, nu survine pierderea cunoștinței.

Însă, în cazul supradozajului, chiar dacă pacientul se simte bine, trebuie solicitată imediat asistență medicală, deoarece există riscul de leziuni hepatice ireversibile (vezi pct. 4.9).

Utilizarea prelungită fără supraveghere medicală poate fi dăunătoare. La copii și adolescenți tratați cu 60 mg/kg pe zi de paracetamol, nu se justifică asocierea cu un alt antipiretic, exceptând cazul când nu este eficient tratamentul.

Nu trebuie consumat alcool pe durata tratamentului cu paracetamol.

Riscurile supradozajului sunt mai mari la persoanele cu boală hepatică alcoolică necirotică. Se recomandă precauție în cazurile de alcoolism cronic. La pacienții cu abuz de alcool, doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2). În astfel de cazuri, doza zilnică nu trebuie să depășească 2 g.

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate indusă de paracetamol, inclusiv cazuri letale, la pacienții care iau paracetamol în doze din intervalul terapeutic.

Aceste cazuri au fost raportate la pacienți cu unu sau mai mulți factori de risc de hepatotoxicitate, inclusiv masa corporală mică (< 50 kg), insuficiența renală și hepatică, alcoolismul cronic, administrarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice și malnutriția acută și cronică (rezerve mici de glutatation hepatic). Paracetamolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu acești factori de risc. De asemenea, se recomandă prudență la pacienții aflați în tratament concomitent cu medicamente care induc enzimele hepatice și în afecțiuni care pot predispuce la deficit de glutatation (vezi pct. 4.2 și 4.9). Dozele de paracetamol trebuie revizuite la intervale adecvate din punct de vedere clinic, iar pacienții trebuie monitorizați pentru apariția de noi factori de risc pentru hepatotoxicitate care ar putea justifica ajustarea dozei.

Pacienții cu o stare de nutriție alterată cauzată de abuzul de alcool, anorexie sau alimentație inadecvată sunt sfătuiți să nu utilizeze pe intervale prelungite și să nu ia doze maxime din cauza riscului de reacții de toxicitate hepatică.

În caz de febră mare, semne de infecție secundară sau dacă simptomele persistă mai mult de 3 zile, trebuie consultat medicul.

În absența sfatului medicului sau al stomatologului, medicamentele care conțin paracetamol trebuie utilizate în general doar câteva zile și nu în doze mari.

În cazul utilizării incorecte prelungite, în doze mari, de analgezice, pot apărea dureri de cap care nu trebuie tratate cu doze crescute de medicament.

În general, consumul obișnuit de analgezice, în special în combinație cu mai multe substanțe analgezice, poate duce la leziuni renale permanente cu risc de insuficiență renală (nefropatie analgezică).

Durerile de cap, precum și oboseala, durerile musculare, nervozitatea și simptomele autonome, pot apărea la întreruperea bruscă a tratamentului după o utilizare incorectă, prelungită, în doze mari a analgezicelor. Simptomele de întrerupere se remit în câteva zile. Până la acel moment, aportul suplimentar de analgezice trebuie evitat și nu trebuie reluat fără sfatul medicului.

Se recomandă precauție când paracetamolul este administrat împreună cu flucloxacilină, deoarece există un risc ușor crescut de acidoză metabolică cu gaură anionică mare (HAGMA). Pacienții cu risc crescut de HAGMA includ pacienții cu insuficiență renală severă, sepsis sau malnutriție, mai ales dacă se utilizează dozele zilnice maxime de paracetamol.

După utilizarea concomitentă a paracetamolului și flucloxacilinei, se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv controlul 5-oxoprolinei în urină, pentru a detecta apariția tulburărilor acido-bazice, și anume HAGMA.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Administrarea probenecidului inhibă legarea paracetamolului la acid glucuronic, conducând la reducerea clearance-ului paracetamolului cu un factor de aproximativ 2. Dacă se ia concomitent probenecid, trebuie redusă doza de paracetamol.
- Se recomandă precauție când se administrează concomitent medicamente care induc enzimele, precum și substanțe cu potențial de toxicitate hepatică (vezi pct. 4.9). Metabolizarea paracetamolului este crescută la pacienții care iau medicamente inductoare de enzime, de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, primidonă și rifampicină. Rapoarte izolate descriu hepatotoxicitate neașteptată la pacienții care iau medicamente inductoare de enzime.
- În utilizarea concomitentă de paracetamol și AZT (zidovudină), susceptibilitatea la dezvoltarea neutropeniei și a hepatotoxicității este crescută. Utilizarea pe termen lung/a dozelor multiple de paracetamol la pacienții aflați în tratament cu zidovudină trebuie evitată și administrarea se va face numai la recomandarea medicului. Cu toate acestea, dacă este necesară administrarea paracetamolului și a zidovudinei pe termen lung, hemoleucograma și testele funcției hepatice trebuie monitorizate în special la pacienții malnutriți.
- La administrarea concomitentă a substanțelor care încetinesc golirea gastrică, absorbția și debutul acțiunii paracetamolului ar putea fi întârziate.
- Administrarea concomitentă a substanțelor care accelerează golirea gastrică, de exemplu, metoclopramid și domperidonă, grăbește absorbția și debutul acțiunii paracetamolului.
- Colestiramina reduce absorbția paracetamolului. Când este necesară utilizarea concomitentă de paracetamol și colestiramină, paracetamolul trebuie luat cu cel puțin 1 oră înainte sau 4 ore după administrarea colestiraminei.
- Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarine poate fi potențat de utilizarea regulată prelungită a paracetamolului, ducând la creșterea riscului de apariție a sângerărilor; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.
- Se recomandă precauție când utilizați paracetamol și flucloxacilină în același timp, deoarece administrarea simultană este asociată cu risc ușor crescut de acidoză metabolică cu gaură anionică, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).
- Antagoniști ai vitaminei K: poate surveni o intensificare a efectului antagoniștilor vitaminei K, în special la consumul regulat de doze mari de paracetamol. În acest caz, se recomandă o verificare regulată a raportului internațional normalizat (INR).
- Lamotrigină: paracetamolul poate scădea biodisponibilitatea lamotriginei, cu o posibilă reducere a efectelor acesteia, ca urmare a posibilei induceri a metabolizării acesteia în ficat.

Efecte asupra rezultatelor la teste de laborator

Administrarea paracetamolului poate influența testele de acid uric care utilizează acid fosforic și testele de glicemie care utilizează glucoză oxidază-peroxidază.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum mare de date referitoare la femeile însărcinate nu indică nici toxicitate malformativă, nici toxicitate feto/neonatală.

Studiile epidemiologice asupra neurodezvoltării la copiii expuși la paracetamol in utero arată rezultate neconcludente. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, cu toate acestea trebuie utilizat la cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt timp posibil și la cea mai mică frecvență posibilă.

Alăptarea

Paracetamolul este excretat în laptele uman, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic la dozele recomandate. Datele publicate disponibile nu precizează contraindicații la alăptare.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind fertilitatea la bărbați sau femei.

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: *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).

Baza de date a clasificării pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse și frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte rare:</i> trombocitopenie, leucopenie, pancytopenie, neutropenie, anemie hemolitică, agranulocitoză <i>Cu frecvență necunoscută:</i> anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Foarte rare:</i> șoc anafilactic (impune întreruperea tratamentului), reacții de hipersensibilitate cutanată inclusiv, printre altele, erupție cutanată tranzitorie Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave (sindrom Stevens-Johnson (SJS) indus medicamentos, necroliză epidermică toxică (TEN) și pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP))
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Foarte rare:</i> bronhospasm la pacienții sensibili la aspirină și alte AINS
Tulburări hepatobiliare	<i>Foarte rare:</i> toxicitate hepatică <i>Rare:</i> creșterea transaminazelor hepatice, disfuncție hepatică, insuficiență hepatică, necroză hepatică, icter <i>Cu frecvență necunoscută:</i> hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Rare:</i> prurit, erupții tranzitorii, transpirație, angioedem, urticarie <i>Cu frecvență necunoscută:</i> exantem
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Rare:</i> cefalee
Tulburări gastrointestinale	<i>Rare:</i> durere abdominală, diaree, greață, vărsături și constipație
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Foarte rare:</i> piurie sterilă (urină închisă la culoare)

	<i>Cu frecvență necunoscută: nefropatii (nefrită interstițială, necroză tubulară) după utilizarea prelungită a dozelor mari</i>
Tulburări generale	<i>Rare: amețală, stare generală de rău</i>
Leziuni, intoxicații și complicații	<i>Rare: supradozaj și intoxicație</i>

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>.

Agencia 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

Supradozajul cu paracetamol poate provoca insuficiență hepatică care poate necesita transplant hepatic sau poate duce la deces.

Există riscul de intoxicație cu paracetamol în special la vârstnici, copii mici, pacienți cu afecțiuni hepatice, cazuri de alcoolism cronic și la pacienții cu malnutriție cronică, la pacienții care folosesc substanțe inductoare de enzime și la adulții cu greutatea sub 50 kg. Supradozajul poate fi letal în aceste cazuri.

Simptomele apar, în general, în primele 24 de ore și pot include: greață, vărsături, anorexie, paloare și dureri abdominale sau pacienții pot fi asimptomatici.

Supradozajul de paracetamol într-o singură administrare la adulți sau la copii poate determina necroză hepatică susceptibilă de a induce necroză completă și ireversibilă, care conduce la insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie care poate cauza comă și deces. În același timp, se observă niveluri crescute ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenazei și bilirubinei împreună cu niveluri crescute de protrombină care pot apărea la 12 până la 48 de ore după administrare. Leziunile hepatice pot să apară la adulții care au depășit cantitățile de paracetamol recomandate. Datele arată că excesul de metabolit toxic (de obicei, detoxifiat adecvat de glutatation când sunt ingerate doze normale de paracetamol), se leagă ireversibil de țesutul hepatic.

Unii pacienți pot prezenta un risc crescut de afectare a ficatului din cauza toxicității paracetamolului.

Se poate dezvolta și insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută.

De asemenea, au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Factorii de risc includ: Dacă pacientul:

- ia tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbitonă, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care induc enzime hepatice
- consumă regulat alcool etilic în exces față de cantitățile recomandate
- prezintă risc de a avea deficit de glutatation, de exemplu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, înfometare, cașexie

Factorii de risc menționați mai sus pot scădea pragul de toxicitate hepatică.

Procedură în situații de urgență:

Tratamentul imediat este esențial în gestionarea supradozajului cu paracetamol. Pacienții trebuie transferați de urgență la spital pentru asistență medicală imediată.

Administrarea cărbunelui activat trebuie luată în considerare dacă >150 mg/kg paracetamol a fost luat în mai puțin de 1 oră.

Concentrația plasmatică de paracetamol trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingerare în cazul supradozajului acut unic. Este necesar să se preleveze probe de sânge pentru a determina concentrația plasmatică inițială de paracetamol.

Tratamentul cu N-acetilcisteină trebuie administrat cât mai curând posibil, în conformitate cu ghidurile naționale de tratament.

Trebuie implementat un tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice; alte analgezice și antipiretice; anilide, codul ATC: N02B E01

Paracetamolul are acțiuni analgezice și antipiretice. Mecanismul de acțiune analgezic și antipiretic al paracetamolului nu a fost clar elucidat. Este probabilă o acțiune centrală și periferică. Inhibarea marcată a sintezei prostaglandinelor cerebrale a fost demonstrată, în timp ce sinteza periferică a prostaglandinelor este doar slab inhibată. Mai mult, paracetamolul inhibă efectul pirogenilor endogeni asupra reglării temperaturii hipotalamice.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Paracetamolul este absorbit rapid și în proporție aproape totală din tractul gastrointestinal.

Datele de farmacocinetică la om demonstrează că absorbția timpurie a paracetamolului (fracția de doză în primele 60 de minute) este cu 32% mai mare la Paracetamol Teva comparativ cu un comprimat standard de paracetamol ($p < 0,0001$) și o variabilitate mai mică între subiecți și la subiecți ($p < 0,0001$) în ceea ce privește absorbția timpurie a paracetamolului din Paracetamol Teva comparativ cu un comprimat standard de paracetamol.

Datele de farmacocinetică la om demonstrează că valoarea maximă a concentrației plasmatică de paracetamol este atinsă cu cel puțin 25% mai repede pentru Paracetamol Teva, comparativ cu comprimatele standard de paracetamol, pe stomacul gol și după ingerarea de alimente ($p < 0,01$). Concentrația în plasmă atinge un vârf în 30-60 de minute.

Gradul total de absorbție a paracetamolului din Paracetamol Teva este echivalent cu cel al comprimatelor standard de paracetamol.

Datele de scintigrafie la om demonstrează că Paracetamol Teva începe în general să se descompună la 5 minute după administrare. Datele farmacocinetice la om demonstrează că paracetamolul poate fi detectat în general în plasmă după 10 minute.

Legarea la proteinele plasmatică este variabilă. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 1-4 ore. Concentrația plasmatică maximă a paracetamolului este atinsă mai repede pentru Paracetamol Teva comparativ cu un comprimat standard de paracetamol pe stomacul gol și după ingerarea de alimente ($p < 0,01$).

Paracetamolul este distribuit relativ uniform în majoritatea fluidelor corporale.

Excreția este aproape exclusiv renală, sub formă de metaboliți conjugați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile ample nu au evidențiat dovezi de risc genotoxic relevant pentru paracetamol în intervalul de doze terapeutice, adică netoxic.

Studiile pe termen lung efectuate la șobolan și șoarece nu indică efecte tumorigene relevante la doze non-hepatotoxice de paracetamol.

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra reproducerii și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon, pregelatinizat (porumb)

Carbonat de calciu

Povidonă (K-25)

Crospovidonă (tip B)

Acid alginic

Siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu este necesar ca acest produs să fie păstrat în condiții speciale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al-hârtie și blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Mărimi de ambalaje: 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

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Domnița Ruxandra nr.12, parter, sector 2, București

România

Telefon: 021 230 65 24

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14299/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022