

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol Accord 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vak/injekční lahvička obsahuje paracetamol 1000 mg.

Jeden ml obsahuje paracetamol 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík 0,02 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Roztok je čirý, prostý viditelných částic a bezbarvý až nepatrně nahnědlý.

pH: 5,0 - 6,5

Teoretická osmolalita: 270 - 300 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

Paracetamol Accord je indikován ke krátkodobé léčbě středně silné bolesti, zejména po chirurgickém výkonu a ke krátkodobé léčbě horečky v případech, kdy je intravenózní podání klinicky odůvodněné naléhavou potřebou zmírnit bolest nebo horečku a/nebo když jiný způsob podání není možný.

4.2 Dávkování a způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek je určen pouze pro dospělé, dospívající a děti o tělesné hmotnosti vyšší než 33 kg.

Dávkování:

Dávkování podle hmotnosti pacienta (viz tabulka dávkování níže):

Tělesná hmotnost pacienta	Podávaná dávka	Objem podávané dávky	Maximální objem podané dávky Paracetamol Accord podle horní hranice hmotnosti **	Maximální denní dávka *
> 33 kg až ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg nepřesahující 3 g
>50 kg s dalšími rizikovými	1 g	100 ml	100 ml	3 g

faktory hepatotoxicity				
>50 kg bez rizikových faktorů hepatotoxicity	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Maximální denní dávka:** maximální denní dávka, jak je uvedeno výše v tabulce, je určena pro pacienty, kteří neužívají jiné léčivé přípravky obsahující paracetamol. Pokud takové přípravky užívají, je třeba vzít to v úvahu a dávku odpovídajícím způsobem upravit.

** U pacientů s nižší tělesnou hmotností bude potřeba menší objem.

Minimální interval mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny.

Minimální interval mezi jednotlivými dávkami u pacientů se závažnou renální insuficiencí musí být nejméně 6 hodin.

Nepodávat více než 4 dávky za 24 hodin.

Dospělí s hepatocelulární insuficiencí, chronickým alkoholismem, chronickou podvýživou (nízké rezervy glutathionu v játrech), dehydratací: Maximální denní dávka nesmí překročit 3 g (viz bod 4.4).

Těžká renální insuficience: při podávání paracetamolu pacientům se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml / min) se doporučuje prodloužit minimální interval mezi každým podáním až na 6 hodin (viz bod 5.2).

Způsob podání:

Při předepisování a podávání přípravku Paracetamol Accord dbejte na to, abyste předešli chybám při dávkování v důsledku záměny mezi miligramy (mg) a mililitry (ml), což by mohlo vést k náhodnému předávkování a úmrtí. Dbejte na to, aby byla vyznačena/zapsána a vydána správná dávka. Při psaní předpisu je třeba uvést jak celkovou dávku v mg, tak celkovou dávku v objemu. Dbejte na to, aby byla dávka odměřena a podána přesně.

Paracetamol Accord se podává jako intravenózní infuze po dobu 15 minut.

K odebrání roztoku z lahvičky je třeba použít jehlu o průměru 0,8 mm (jehlu velikosti 21) a vertikálně perforovat zátku v místě k tomu určeném.

Před podáním má být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje žádné částice a že se nezměnila barva. Pouze pro jedno použití.

Stejně jako u všech infuzních roztoků je třeba mít na paměti, že je zapotřebí pečlivé sledování, zejména na konci infuze, bez ohledu na způsob podání. Monitorování na konci infuze se týká zejména podání infuze do centrální žíly, kdy je třeba zabránit vzdušné embolii.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na propacetamol-hydrochlorid (prekurzor paracetamolu).

Závažná hepatocelulární insuficience.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Riziko chyb v medikaci

Dbejte na to, aby se zabránilo chybám při výpočtech požadované dávky v důsledku záměny miligramů [mg] a mililitrů [ml], což by mohlo vést k náhodnému předávkování a k úmrtí (viz bod 4.2).

Doporučuje se přejít na vhodnou perorální analgetickou léčbu, jakmile je tento způsob podání možný.

Aby se předešlo riziku předávkování, je nutné zkontrolovat, že ostatní podávané léky neobsahují paracetamol nebo propacetamol.

Dávky vyšší než doporučené s sebou nesou riziko velmi závažného poškození jater. Klinické známky a příznaky poškození jater (včetně fulminantní hepatitidy, selhání jater, cholestatické hepatitidy, cytolytické hepatitidy) se obvykle manifestují po 2 dnech podávání léku s maximem pozorovaným po 4-6 dnech. Léčba antidotem se musí zahájit co nejdříve (viz bod 4.9).

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na 100 ml Paracetamolu Accord, tj. je v podstatě "bez sodíku".

Opatření pro použití

Paracetamol se má používat se zvláštní opatrností v následujících případech:

- Hepatocelulární insuficience;
- těžká renální insuficience- clearance kreatininu ≤ 30 ml/min (viz body 4.2 a 5.2);
- chronický alkoholismus;
- chronická malnutrice (nízká rezerva glutathionu v játrech);
- dehydratace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Probenecid způsobuje až dvojnásobné snížení clearance paracetamolu inhibicí jeho konjugace s kyselinou glukuronovou. Je třeba zvážit snížení dávky paracetamolu, pokud je souběžně podáván probenecid.

Salicylamid může prodloužit eliminační poločas paracetamolu.

Zvýšenou pozornost vyžaduje souběžné podání látek indukujících enzymy (viz bod 4.9).

Souběžné užívání paracetamolu (4 g denně po dobu alespoň 4 dnů) spolu s perorálními antikoagulanty může vést k mírným změnám hodnot INR. V tomto případě má být během kombinované léčby a jeden týden po ukončení léčby paracetamolem prováděno zvýšené monitorování hodnot INR.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů o těhotných ženách nenaznačuje ani malformativní, ani feto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnížší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnížší možnou frekvencí.

Kojení

Po perorálním podání přechází paracetamol v malém množství do mateřského mléka. U kojených dětí nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, a proto lze kojícím matkám přípravek Paracetamol Accord podat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako u ostatních přípravků obsahujících paracetamol jsou nežádoucí účinky vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$). Jsou popsány níže:

Třída orgánových systémů	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
Cévní poruchy	Hypotenze	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny hepatických aminotransferáz	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Závažné kožní reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Malátnost	Hypersenzitivní reakce

Během klinických studií byly hlášeny časté nežádoucí účinky v místě vpichu (bolest a pocit pálení).

Byly hlášeny velmi vzácné případy hypersenzitivních reakcí od prosté kožní vyrážky nebo kopřivky až po anafylaktický šok, které vyžadují ukončení léčby.

Byly hlášeny případy erytému, zarudnutí, pruritu a tachykardie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky:
www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Existuje riziko poškození jater (včetně fulminantní hepatitidy, selhání jater, cholestatické hepatitidy, cytolytické hepatitidy), zejména u starších pacientů, u malých dětí, u pacientů s poruchami funkce jater, v případě chronického alkoholismu, u pacientů s chronickou malnutricí a u pacientů současně užívajících inductory enzymů. V těchto případech předávkování může skončit fatálně.

Příznaky se obvykle objeví v průběhu prvních 24 hodin a zahrnují: nauzeu, zvracení, anorexii, bledost a bolest břicha.

Předávkování po jednorázovém podání 7,5 g nebo většího množství paracetamolu dospělým nebo 140 mg/kg tělesné hmotnosti v jedné dávce pediatrickým pacientům způsobí cytolýzu jaterních buněk vyúsťující v jejich kompletní a ireverzibilní nekrózu s následkem hepatocelulární insuficience, metabolické acidózy a encefalopatie, která může vést ke kómatu a smrti. Současně dochází ke zvýšení hladin jaterních aminotransferáz (AST, ALT), laktát-dehydrogenázy a bilirubinu spolu s pozorovaným poklesem hladiny protrombinu, které se mohou objevit v intervalu 12-48 hodin po podání. Počáteční klinické známky poškození jater jsou obvykle patrné po 2 dnech a maxima dosahují po 4-6 dnech.

Léčba předávkování:

- okamžitá hospitalizace;
- před zahájením terapie odebrat co nejdříve po předávkování krev do zkumavky pro stanovení koncentrace paracetamolu v plazmě;
- léčba zahrnuje podání antidota N-acetylcysteinu (NAC) i.v. nebo p.o. a to, je-li to možné, do 10 hodin. I když má NAC protektivní účinek i 10 hodin po podání, léčbu bude nutné v těchto případech prodloužit;

- symptomatická léčba;
- jaterní testy musí být provedeny před zahájením léčby a opakovány každých 24 hodin. U většiny případů dojde k návratu jaterních aminotransferáz k normálu v průběhu 1 až 2 týdnů včetně plné obnovy jaterní funkce. U velmi těžkých případů je někdy nutná transplantace jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika a antipyretika, anilidy.

ATC kód: N02BE01.

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus analgetických a antipyretických vlastností paracetamolu nebyl dosud stanoven. Je pravděpodobné jak centrální, tak periferní působení.

Farmakodynamické účinky

Paracetamol Accord má rychlý nástup účinku proti bolesti za 5-10 minut po zahájení infuze. Maximální analgetický účinek je dosažen po 1 hodině od podání infuze a tento účinek přetrvává obvykle 4-6 hodin.

Paracetamol Accord snižuje horečku do 30 minut od začátku infuze a antipyretický efekt přetrvává nejméně 6 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí:

Absorpce

Po jednorázovém nebo opakovaném podání je farmakokinetika paracetamolu během 24 hodin lineární až do dávky 2 g.

Biologická dostupnost paracetamolu po infuzi 500 mg a 1 g paracetamolu je podobná jako po infuzním podání 1 g a 2 g propacetamolu (odpovídá 500 mg a 1 g paracetamolu).

Maximální plazmatická koncentrace paracetamolu (C_{max}) na konci 15minutové i.v. infuze 500 mg a 1 g paracetamolu je asi 15 µg/ml, resp. 30 µg/ml.

Distribuce

Distribuční objem paracetamolu je přibližně 1 l/kg.

Paracetamol se výrazně neváže na bílkoviny krevní plazmy.

Signifikanční koncentrace paracetamolu (přibližně 1,5 µg/ml) v mozkomíšním moku byly zaznamenány za 20 minut po infuzi 1 g paracetamolu.

Biotransformace

Paracetamol se metabolizuje především v játrech dvěma hlavními metabolickými pochody: konjugací s kyselinou glukuronovou a s kyselinou sírovou. Konjugace se sírovou kyselinou je děj, který po vyšších než terapeutických dávkách paracetamolu snadno dosáhne saturace. Malé množství (méně než 4%) je metabolizováno cytochromem P 450 na reaktivní meziprodukt, imin-N-acetylbenzochinonu, který je za normálního dávkování rychle detoxikován redukováným glutathionem a poté po konjugaci s cysteinem a merkaptopurovou kyselinou vylučován močí. Avšak v případě masivního předávkování je množství tohoto toxického metabolitu zvýšeno.

Eliminace

Metabolity paracetamolu jsou hlavně vylučovány močí. Během 24 hodin je 90% podané dávky vyloučeno převážně jako konjugované glukuronidy (60-80%) a konjugované sulfáty (20-30%). Méně

než 5% se vyloučí v nezměněné formě. Eliminační poločas je přibližně 2,7 hodiny a celková clearance je 18 l/hod.

Novorozenci, kojenci a děti

Farmakokinetické parametry paracetamolu u kojenců a dětí jsou podobné jako u dospělých s výjimkou plazmatického poločasu, který je nepatrně kratší (1,5-2 hodiny) než u dospělých. U novorozenců je plazmatický poločas delší než u kojenců - asi 3,5 hodiny. Novorozenci, kojenci a děti do 10 let vylučují signifikantně méně konjugátů kyseliny glukuronové a více konjugátů kyseliny sírové než dospělí.

Tab.: Farmakokinetické parametry podle věku (standardizovaná clearance, CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$))

Věk	Hmotnost [kg]	CL_{std}/F_{oral} (l/hod 70 kg)
40 týdnů po koncepci	3,3	5,9
3 měsíce po narození	6	8,8
6 měsíců po narození	7,5	11,1
1 rok po narození	10	13,6
2 roky po narození	12	15,6
5 let po narození	20	16,3
8 let po narození	25	16,3

* CL_{std} je populační odhad pro CL.

Zvláštní skupiny pacientů:

Renální insuficience:

U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 10-30 ml/min) je eliminace paracetamolu lehce opožděna, eliminační poločas se pohybuje od 2 do 5,3 hodin. Konjugáty kyseliny glukuronové a sírové jsou eliminovány u osob s těžkou poruchou funkce ledvin 3krát pomaleji než u zdravých subjektů. Proto, pokud se paracetamol podává pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $\leq 30 \text{ ml/min}$), je třeba prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami minimálně na 6 hodin. (viz bod 4.2)

Starší pacienti:

Farmakokinetika ani metabolismus paracetamolu se u starších pacientů nemění, a proto není u této skupiny pacientů nutná úprava dávek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě informací uvedených v tomto Souhrnu údajů o přípravku.

Studie lokální tolerance paracetamolu podávaného intravenózně potkanům a králíkům vykazují dobrou toleranci. Nepřítomnost opožděné kontaktní hypersenzitivity byla testována na morčatech.

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Povidon 2,5

Hydroxid sodný - k úpravě pH

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky z důvodu chybějících studií kompatibility.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky: 3 roky

Plastové vaky: 18 měsíců

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Skleněné injekční lahvičky: Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Plastové vaky: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky z bezbarvého skla třídy II o objemu 100 ml, uzavřené halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem. Velikost balení: 1, 10, 12 a 20 injekčních lahviček.

Polyolefinové plastové vaky o objemu 100 ml opatřené jedním nebo dvěma polypropylenovými porty (uzavřeny polyisoprenovou pryžovou zátkou a polypropylenovým uzávěrem) s metalizovaným PET/PE nebo metalizovaným PET/PP/PE přebalem. Velikost balení: 10, 12 a 50 vaků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním má být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje nějaké částice a zda nedošlo ke změně zbarvení. Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/278/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 1. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 9. 2023