

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol Accord 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vak/injekční lahvička obsahuje 1000 mg paracetamolu.

Jeden ml obsahuje 10 mg paracetamolu.

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. Nepodávat více než 4 dávky za 24 hodin.

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin by měl být minimální interval mezi jednotlivými podáními upraven podle následujícího schématu:

Clearance kreatininu	Dávkovací interval
cl \geq 50 ml/min	4 hodiny
cl 10-50 ml/min	6 hodin
cl <10 ml/min	8 hodin

Porucha funkce jater

U pacientů s chronickým nebo kompenzovaným aktivním jaterním onemocněním, hepatocelulární insuficiencí, chronickým alkoholismem, chronickou podvýživou (nízké zásoby jaterního glutathionu), dehydratací, Gilbertovým syndromem, vážících méně než 50 kg:

Maximální denní dávka nesmí překročit 3 g (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U geriatrických pacientů není obvykle nutná žádná úprava dávky.

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 předpisů je třeba uvést jak celkovou dávku v mg, tak celkovou dávku v objemu.

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

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

Stejně jako u všech infuzních roztoků ve skleněných lahvičkách je třeba mít na paměti, že je zapotřebí pečlivé sledování, zejména na konci perfuze, 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 použít vhodnou perorální analgetickou léčbu, jakmile je tento způsob podání možný.

Aby se předešlo riziku předávkování, zkontrolujte, že ostatní podávané léky (včetně léků na předpis a bez lékařského předpisu) 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) jsou obvykle poprvé pozorovány po 2 dnech podávání léku s maximem pozorovaným obvykle po 4-6 dnech. Léčba antidotem se musí zahájit co nejdříve (viz bod 4.9).

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

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

Paracetamol může způsobit závažné kožní reakce. Pacienti by měli být informováni o časných známkách závažných kožních reakcí a užívání léku by mělo být přerušeno při prvním výskytu kožní vyrážky nebo jakýchkoli jiných příznaků přecitlivělosti.

Stejně jako u všech infuzních roztoků dodávaných ve skleněných lahvičkách je nutné pečlivé sledování, zejména na konci infuze (viz bod 4.2).

Opatření pro použití

Paracetamol se má používat se zvláštní opatrností v následujících případech:

- Hepatocelulární insuficience, Gilbertův syndrom,
- těžká renální insuficience (viz body 4.2 a 5.2);
- chronický alkoholismus;
- chronická malnutrice (nízká rezerva glutathionu v játrech), anorexie, bulimie nebo kachexsie;
- dehydratace;
- nedostatek glukózo-6-fosfatázy dehydrogenázy (může vést k hemolytické anémii).

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. Tyto látky zahrnují, ale nejsou omezeny na barbituráty, isoniazid, karbamazepin, rifampin a ethanol (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 užívání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba opatrnosti, protože současné užívání je spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické zkušenosti s intravenózním podáním paracetamolu jsou omezené. Velké množství údajů o použití perorálních terapeutických dávek paracetamolu u těhotných žen však nenaznačuje ani malformativní, ani fetální/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

Reprodukční studie s intravenózní formou paracetamolu na zvířatech nebyly provedeny. Studie s perorálním podáním však neprokázaly žádnou malformaci fetotoxických účinků. Paracetamol Accord by však měl být během těhotenství podáván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika. V tomto případě je třeba přísně dodržovat doporučené dávkování a dobu trvání.

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 časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit), jsou popsány níže:

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktický šok* Hypersenzitivní reakce*
Srdeční poruchy	Vzácné	Hypotenze
	Není známo	Tachykardie
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšené hladiny hepatických aminotransferáz
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Vyrážka* Kopřivka* Závažné kožní reakce**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Malátnost
	Časté	Reakce v místě aplikace (bolest a pocit pálení)

	Není známo	Erytém Návaly horka Pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

*Byly hlášeny velmi vzácné případy hypersenzitivních reakcí ve formě anafylaktického šoku, kopřivky, kožní vyrážky, které vyžadují ukončení léčby.

** Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí, které vyžadují ukončení léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

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 a 140 mg/kg tělesné hmotnosti v jedné dávce pediatrickým pacientům způsobí cytolyzu 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. 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.

Signifikantní 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 meziproduct, 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

vyklučují signifikantně méně konjugátů kyseliny glukuronové a více konjugátů kyseliny sírové než dospělí.

Tab.: Farmakokinetické parametry podle věku (standardizovaná clearance, *CL_{std}/F_{oral} (l.h⁻¹ 70 kg⁻¹) jsou uvedeny níže.

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 (viz bod 4.2), 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 (viz bod 4.2).

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.

Bylo zjištěno, že paracetamol není karcinogenní u samců potkanů, stejně jako u samců a samic myši. Nejednoznačný důkaz karcinogenní aktivity byl zaznamenán u samic potkanů na základě zvýšeného výskytu leukémie z mononukleárních buněk.

Srovnávací přehled literatury o genotoxicitě a karcinogenitě paracetamolu ukázal, že genotoxické účinky paracetamolu se objevují pouze při dávkách nad doporučené rozmezí, což vede k závažným toxickým účinkům včetně výrazné toxicity pro játra a kostní dřeň. Při terapeutických dávkách paracetamolu není dosaženo prahové úrovně genotoxicity.

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 nevyklučuje 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. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 6. 2024