

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paracetamol Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vsebnik vsebuje 1000 mg paracetamola.

1 ml vsebuje 10 mg paracetamola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom: natrij 0,02 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brez vidnih delcev in brezbarvna do rahlo rjavkasta raztopina.

pH: 5,0-6,5

Teoretična osmolarnost.: 270–300 mOsm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paracetamol Accord je indicirano za kratkotrajno zdravljenje zmerne bolečine, predvsem po operativnih posegih, in za kratkotrajno zdravljenje zvišane telesne temperature, kadar je intravenska uporaba zdravila klinično upravičena zaradi nujnega zdravljenja bolečine ali hipertermije in/ali kadar druge poti uporabe zdravila niso možne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo je omejeno na uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, težjih od 33 kg.

Odmerjanje

Odmerjanje na podlagi bolnikove telesne mase (glejte preglednico odmerjanja spodaj)

Telesna masa bolnika	Odmerek za posamezni vnos	Volumen za posamezni vnos	Največji volumen zdravila Paracetamol Accord (10 mg/ml) za posamezni vnos na podlagi zgornje meje telesne mase za skupino (ml)***	Največji dnevni odmerek*
> 33 kg do ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, vendar ne več kot 3 g

> 50 kg z dodatnimi dejavniki tveganja za hepatotoksičnost	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg brez dodatnih dejavnikov tveganja za hepatotoksičnost	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Največji dnevni odmerek:** Največji dnevni odmerek, naveden v zgornji preglednici, je namenjen bolnikom, ki ne prejemajo drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol. Pri prilagajanju odmerka moramo upoštevati uporabo vseh zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

** **Za bolnike, ki tehtajo manj, morajo biti volumni manjši.**

Najkrajši interval med posamičnimi odmerki mora biti vsaj 4 ure.

Najkrajši interval med posamičnimi odmerki pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic mora biti vsaj 6 ur. V 24 urah ni dovoljeno uporabiti več kot 4 odmerke.

Odrasli s hepatocelularno insuficienco, kroničnim alkoholizmom, kronično podhranjenostjo (majhne zaloge jetrnega glutationa), dehidracijo: Največji dnevni odmerek ne sme preseči 3 g (glejte poglavje 4.4).

Huda ledvična insuficienca:

Pri dajanju paracetamola bolnikom s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je priporočljivo podaljšati najkrajši interval med posameznimi odmerki na 6 ur (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Pri predpisovanju in dajanju zdravila Paracetamol Accord bodite previdni, da ne pride do napake zaradi zamenjave med miligrami (mg) in mililitri (ml), kar bi lahko nenamerno povzročilo preveliko odmerjanje in smrt. Bodite pozorni, da sporočite in izdate pravilni odmerek. Pri pisanju receptov vključite navedbo skupnega odmerka v mg in skupnega odmerka kot volumen. Poskrbite za to, da se odmerek točno odmeri in uporabi.

Raztopino paracetamola se daje s 15-minutnim intravenskim infundiranjem.

Raztopino izvlečete iz vial tako, da uporabite 0,8 mm iglo (velikosti 21) in navpično predrete zamašek na posebej označenem mestu.

Pred uporabo je treba zdravilo vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti delcev in spremembe barve. Samo za enkratno uporabo.

Kot za vse raztopine za infundiranje je treba infundiranje proti koncu pozorno spremljati, ne glede na pot uporabe zdravila. Spremljanje proti koncu infundiranja je še zlasti pomembno pri infundiranju s centralnim venskim dostopom, da se prepreči zračna embolija.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na propacetamol hidroklorid (predzdravilo paracetamola).
- Primeri hude hepatocelularne insuficience.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

TVEGANJE NAPAČNEGA ODMERJANJA ZDRAVILA

Pazite, da ne pride do napake pri odmerjanju zaradi zamenjave med miligrami (mg) in mililitri (ml), kar bi lahko nenamerno povzročilo preveliko odmerjanje in smrt (glejte poglavje 4.2).

Prehod na primerno peroralno analgetično zdravljenje priporočamo takoj, ko je ta pot uporabe zdravila možna.

Za preprečitev tveganja prevelikega odmerjanja je treba preveriti, da druga uporabljena zdravila ne vsebujejo paracetamola ali propacetamola.

Z odmerki, ki so večji od priporočenih, obstaja tveganje za zelo resno okvaro jeter. Klinični znaki in simptomi okvare jeter (vključno s fulminantnim hepatitisom, odpovedjo jeter, holestatskim hepatitisom, citolitičnim hepatitisom) so običajno najprej opazni po dveh dneh od uporabe zdravila in najbolj izraženi po 4–6 dneh. Zdravljenje z antidotom je treba pričeti čim prej (glejte poglavje 4.9).

Zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA-high anion gap metabolic acidosis) je pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina priporočena previdnost, še zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, sepso, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutaciona (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml zdravila Paracetamol Accord, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Previdnostni ukrepi

Paracetamol je treba previdno uporabljati pri:

- hepatocelularni insuficienci,
- hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2),
- kroničnem alkoholizmu,
- kronični podhranjenosti (majhne zaloge jetrnega glutaciona),
- dehidraciji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Probenecid povzroča skoraj dvakratno zmanjšanje očistka paracetamola, ker zavira njegovo konjugacijo z glukuronsko kislino. Ob sočasni uporabi s probenecidom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka paracetamola.
- Salicilamid lahko podaljša razpolovni čas izločanja paracetamola.
- Ob sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo encime (glejte poglavje 4.9), je potrebna previdnost.
- Sočasna uporaba paracetamola (4 g na dan najmanj 4 dni) in peroralnih antikoagulantov lahko povzroči majhne spremembe vrednosti INR. V takem primeru je v obdobju sočasne uporabe in še 1 teden po prenehanju zdravljenja s paracetamolom potrebno intenzivnejše spremljanje INR vrednosti.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Dojenje

Po peroralni uporabi se paracetamol izloča v materino mleko v majhnih količinah. O neželenih učinkih pri dojenčkih niso poročali. Zato se zdravilo Paracetamol Accord lahko uporablja med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Kot pri vseh zdravilih, ki vsebujejo paracetamol, so neželeni učinki redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$). Opisani so v spodnji preglednici:

Organski sistem	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija levkopenija, nevtropenija
Žilne bolezni	hipotenzija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povišane vrednosti jetrnih transaminaz	
Bolezni kože in podkožja		hude kožne reakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje	preobčutljivostne reakcije

Med kliničnimi preskušanji so pogosto poročali o neželenih učinkih na mestu injiciranja (bolečina in pekoč občutek).

Poročali so o zelo redkih primerih preobčutljivostnih reakcij, ki so v razponu od enostavnih kožnih izpuščajev ali urtikarije do anafilaktičnega šoka, in zahtevajo prekinitev zdravljenja.

Poročali so o primerih eritema, zardevanja, pruritusa in tahikardije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstaja tveganje za okvaro jeter (vključno s fulminantnim hepatitisom, odpovedjo jeter, holestatskim hepatitisom, citolitičnim hepatitisom), predvsem pri starejših osebah, mlajših otrocih, bolnikih z obolenji jeter, v primerih kroničnega alkoholizma, pri kronično podhranjenih bolnikih in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki inducirajo encime. Preveliko odmerjanje je v teh primerih lahko smrtno.

Simptomi se navadno pojavijo v prvih 24 urah in vključujejo: slabost (navzeo), bruhanje, anoreksijo, bledico in bolečino v trebuhu.

Preveliko odmerjanje, 7,5 g paracetamola ali več kot enkratni odmerek pri odraslih ali 140 mg/kg telesne mase kot enkratni odmerek pri otrocih, povzroči citolizo jeter, ki lahko sproži popolno in ireverzibilno nekrozo, kar povzroči hepatocelularno insuficienco, metabolično acidozo in encefalopatijo s posledično komo in smrtjo. 12 do 48 ur po uporabi se lahko sočasno pojavijo povišane vrednosti jetrnih transaminaz (AST, ALT), laktat dehidrogenaze in bilirubina ter znižane vrednosti protrombina. Klinični simptomi okvare jeter so običajno najprej opazni po dveh dneh in najbolj izraženi po 4 do 6 dneh.

Ukrepi v nujnih primerih

Takojšnja hospitalizacija.

Pred pričetkom zdravljenja vzemite vzorec krvi za določitev koncentracije paracetamola v plazmi čim prej po prevelikem odmerjanju.

Zdravljenje vključuje intravensko ali peroralno dajanje antidota N-acetilcisteina (NAC), če je možno še pred pričetkom 10. ure od prevelikega odmerka. NAC lahko do neke mere ščiti tudi ob prejemu po 10 urah, vendar je treba v teh primerih zdravljenje podaljšati.

Simptomatsko zdravljenje.

Na začetku zdravljenja je treba opraviti jetrne teste in jih ponavljati na 24 ur. V večini primerov se vrednosti jetrnih transaminaz normalizirajo v tednu ali dveh, z vzpostavitvijo popolne jetrne funkcije. Vendar je v zelo hudih primerih lahko potrebna presaditev jeter.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki, anilidi; oznaka ATC: N02BE01

Mehanizem delovanja

Natančen mehanizem analgetičnih in antipiretičnih lastnosti paracetamola še ni povsem pojasnjen; morda vključuje centralno in periferno delovanje.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Paracetamol Accord začne lajšati bolečino v 5 do 10 minutah po pričetku dajanja. Največji analgetični učinek doseže po 1 uri, učinek traja navadno 4 do 6 ur.

Zdravilo Paracetamol Accord zniža zvišano telesno temperaturo v 30 minutah po pričetku dajanja in njegovo antipiretično delovanje traja najmanj 6 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Absorpcija

Farmakokinetika paracetamola je linearna do 2 g po enkratnem odmerku in po večkratnih odmerkih v 24 urah. Biološka uporabnost paracetamola po infundiranju 500 mg in 1 g zdravila Paracetamol Accord je podobna tisti, ki so jo ugotovili po infundiranju 1 g in 2 g propacetamola (vsebuje 500 mg oz. 1 g paracetamola). Najvišji plazemski koncentraciji (C_{max}) paracetamola, ugotovljeni na koncu 15-minutnega intravenskega infundiranja 500 mg in 1 g zdravila Paracetamol Accord sta približno 15 µg/ml oz. 30 µg/ml.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen paracetamola je približno 1 l/kg.

Paracetamol se ne veže v veliki meri na plazemske beljakovine.

Po infundiranju 1 g paracetamola so v cerebrospinalnem likvorju 20 minut po infundiranju in kasneje ugotovili pomembne koncentracije (približno 1,5 µg/ml) paracetamola.

Biotransformacija

Paracetamol se presnavlja predvsem v jetrih prek dveh glavnih presnovnih poti: s konjugacijo z glukuronsko kislino in konjugacijo z žveplovo kislino. Slednja pot se pri odmerkih, ki presegajo terapevtske, hitro nasiti. Majhen delež (manj kot 4 %) presnovi citokrom P₄₅₀ v reaktiven intermediat (N-acetil benzokinon imin), ki se pri običajnih pogojih uporabe hitro razstrupi z reduciranim glutationom in se po konjugaciji s cisteinom in merkapturino kislino izloči z urinom. Vendar se pri zelo velikem prekomernem odmerjanju količina tega toksičnega presnovka poveča.

Izločanje

Presnovki paracetamola se v glavnem izločajo z urinom. 90 % odmerka se izloči v 24 urah, v glavnem v obliki glukuronidnih (60–80 %) in sulfatnih (20–30 %) konjugatov. Manj kot 5 % se ga izloči nespremenjenega. Plazemski razpolovni čas znaša 2,7 ure in celokupni telesni očistek je 18 l/h.

Novorojenčki, dojenčki in otroci

Farmakokinetični parametri paracetamola, ki so jih ugotovili pri dojenčkih in otrocih, so podobni tistim pri odraslih, z izjemo plazemskega razpolovnega časa, ki je malo krajši (1,5 do 2 uri) kot pri odraslih. Pri novorojenčkih je plazemski razpolovni čas daljši od tistega pri dojenčkih in znaša približno 3,5 ure. Novorojenčki, dojenčki in otroci, stari do 10 let, izločajo bistveno manj glukuronidnih in več sulfatnih konjugatov kot odrasli.

Preglednica – Farmakokinetične vrednosti v odvisnosti od starosti (standardizirani očistek, *CL_{std}/F_{oral} (l x h⁻¹ x 70 kg⁻¹))

Starost	Teža (kg)	CL _{std} /F _{oral} (l x h ⁻¹ x 70 kg ⁻¹)
40 tednov po spočetju	3,3	5,9
3 mesecev po rojstvu	6	8,8
6 mesecev po rojstvu	7,5	11,1
1 leto po rojstvu	10	13,6
2 leti po rojstvu	12	15,6
5 let po rojstvu	20	16,3
8 let po rojstvu	25	16,3

* CL_{std} je ocena CL za populacijo

Posebne skupine bolnikov:

Ledvična insuficienca

Pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina 10–30 ml/min) je izločanje paracetamola nekoliko zapoznelo; razpolovni čas izločanja ima razpon od 2 do 5,3 ure. Za glukuronidne in sulfatne konjugate je izločanje pri osebah s hudo okvaro ledvic trikrat počasnejše kot pri zdravih osebah. Zaradi tega je treba pri dajanju paracetamola bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) najkrajši interval med posameznimi odmerki podaljšati na 6 ur (glejte poglavje 4.2.).

Starejši

Farmakokinetika in presnova paracetamola pri starejših nista spremenjeni. Prilagoditev odmerka pri tej populaciji ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razen podatkov, vključenih v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije lokalne tolerance paracetamola intravenozno pri podganah in kuncih so pokazale dobro prenašanje. Odsotnost zapoznele kontaktne preobčutljivosti so preizkusili pri budrah.

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
povidon K-12
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Viale: 36 mesecev

Plastične vreče: 18 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odprtja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklene viale: Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Plastične vreče: Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prozorne steklene viale tipa II po 100 ml, zaprte z zamaški iz halogenobutilne gume in zatesnjene z aluminijastimi zaporkami. Velikosti pakiranja: 1, 10, 12 in 20 vial.

Plastične vreče iz poliolefina po 100 ml z enim ali dvema polipropilenskima nastavkoma (zaprta z zamaškom iz polizoprenske gume in zatesnjena s polipropilensko zaporko) z metaliziranim zunanjim ovojem PET/PE ali metaliziranim zunanjim ovojem PET/PP/PE. Velikosti pakiranja: 10, 12 in 50 vreč.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem je treba vizualno preveriti prisotnost delcev in razbarvanja. Samo za enkratno uporabo. Vso neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02446/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 5. 2018
Datum zadnjega podaljśanja: 29. 11. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 9. 2023