

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paracetamol Accord, 10 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde opakowanie zawiera 1000 mg paracetamolu.

1 mL roztworu do infuzji zawiera 10 mg paracetamolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 mL roztworu zawiera 0,02 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub o lekko brązowym zabarwieniu bez widocznych cząstek stałych.

Teoretyczna osmolarność: 270-300 mOsm/l

pH 5,0 – 6,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paracetamol Accord wskazany jest w krótkotrwałym leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu, szczególnie w okresie pooperacyjnym, oraz w krótkotrwałym leczeniu gorączki gdy podanie drogą dożylną jest uzasadnione klinicznie nagłą koniecznością zwalczania bólu lub hipertermii i (lub) w przypadku, gdy podanie produktu inną drogą nie jest możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała powyżej 33 kg.

Dawkowanie

Dawkowanie ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (patrz poniżej tabela dotycząca dawkowania):

Masa ciała pacjenta	Podawana dawka	Objętość do podania	Maksymalna całkowita objętość pojedynczej dawki Paracetamol Accord (roztwór 10 mg/mL), obliczona dla pacjenta o maksymalnej masie ciała z danego zakresu [mL]**	Maksymalna dawka dobową *
> 33 kg do ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 mL/kg	75 mL	60 mg/kg, nie więcej niż 3 g
> 50 kg z dodatkowymi czynnikami ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby	1 g	100 mL	100 mL	3 g
> 50 kg i bez dodatkowych czynników ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby	1 g	100 mL	100 mL	4 g

***Maksymalna dawka dobową:**

Maksymalna dawka dobową podaną w powyższej tabeli dotyczy pacjentów, którzy nie otrzymują innych produktów leczniczych zawierających paracetamol. Należy ją odpowiednio zmniejszyć uwzględniając stosowanie tych produktów.

**** Pacjentom o mniejszej masie ciała podaje się odpowiednio mniejsze objętości.**

Minimalny odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami musi wynosić przynajmniej 4 godziny.

Minimalny odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek musi wynosić przynajmniej 6 godzin.

Nie należy podawać więcej niż 4 dawki w ciągu 24 godzin.

Dorośli z niewydolnością wątroby, przewlekłą chorobą alkoholową, przewlekłym niedożywieniem (małe rezerwy glutationu w wątrobie), odwodnieniem:

maksymalna dawka dobową nie może przekraczać 3 g (patrz punkt 4.4).

Ciężka niewydolność nerek:

Podczas podawania paracetamolu pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min) zaleca się zmniejszenie dawki i zwiększenie minimalnego odstępu pomiędzy każdym podaniem do 6 godzin (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania:

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania Paracetamol Accord w celu uniknięcia błędów w dawkowaniu produktu, spowodowanych myleniem miligramów (mg) z mililitrami (mL). Błędy te mogą doprowadzić do nieumyślnego przedawkowania i śmierci pacjenta. Należy upewnić się, że została przepisana i wydana właściwa dawka. Wypisując recepty należy podać zarówno całkowitą dawkę paracetamolu w mg, jak i całkowitą objętość roztworu w mL. Należy zadbać, aby dawka była odmierzona i podana poprawnie.

Roztwór paracetamolu podaje się w infuzji dożylniej trwającej 15 minut.

Aby pobrać roztwór z fiolki 100 mL należy użyć igły 0,8 mm (21G) nakłuwając pionowo korek w oznaczonym miejscu.

Przed podaniem należy skontrolować wzrokowo, czy roztwór nie zawiera widocznych cząstek lub przebarwień. Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich roztworów do infuzji, należy pamiętać, że konieczne jest uważne monitorowanie, szczególnie pod koniec infuzji, niezależnie od drogi podawania. Monitorowanie pod koniec infuzji dotyczy szczególnie infuzji przez dojście centralne, w celu uniknięcia zatoru powietrznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub chlorowodorek propacetamolu (prolek paracetamolu).
- Ciężka niewydolność wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

RYZKO BŁĘDÓW W DAWKOWANIU

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia błędów w dawkowaniu spowodowanych myleniem miligramów (mg) z mililitrami (mL). Błędy te mogą doprowadzić do nieumyślnego przedawkowania i śmierci pacjenta (patrz punkt 4.2).

Zaleca się stosowanie odpowiedniego doustnego leczenia przeciwbólowego, gdy tylko podanie tą drogą stanie się możliwe.

Aby uniknąć przedawkowania leku, należy sprawdzić czy inne przyjmowane produkty lecznicze nie zawierają paracetamolu lub propacetamolu.

Podanie dawek wyższych niż zalecane niesie ze sobą ryzyko bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Objawy podmiotowe i przedmiotowe uszkodzenia wątroby (w tym objawy schorzeń takich jak: piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po dwóch dniach, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 4 – 6 dniach od podania. Leczenie z zastosowaniem antidotum należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań

wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 100 mL, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Środki ostrożności

Paracetamol należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach:

- niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2);
- przewlekła choroba alkoholowa;
- przewlekłe niedożywienie (małe rezerwy glutationu w wątrobie);
- odwodnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu przez hamowanie jego sprzęgania z kwasem glukuronowym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu w razie jednoczesnego stosowania z probenecydem.
- Salicylamid może wydłużyć okres półtrwania paracetamolu.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym przyjmowaniu substancji indukujących enzymy (patrz punkt 4.9).
- Równoczesne stosowanie paracetamolu (4000 mg na dzień przez co najmniej 4 dni) i doustnych środków przeciwzakrzepowych może prowadzić do niewielkich zmian wartości INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość badania wartości INR w czasie równoczesnego stosowania tych produktów jak również przez 1 tydzień od zakończenia leczenia paracetamolem.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Karmienie piersią:

Po podaniu doustnym paracetamol w niewielkich ilościach przenika do mleka matki. Nie zgłaszano działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym Paracetamol Accord może być stosowany u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów zawierających paracetamol, działania niepożądane leku występują rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($<1/10\ 000$). Opisano je poniżej:

Grupa układów i narządów	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych		ciężkie reakcje skórne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie	reakcje nadwrażliwości

Podczas badań klinicznych zgłaszano częste działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (ból i uczucie pieczenia).

Zgłaszano bardzo rzadko przypadki reakcji nadwrażliwości od prostej wysypki skórnej lub pokrzywki do wstrząsu anafilaktycznego. Powoduje to konieczność przerywania leczenia.

Zgłaszano również przypadki rumienia, nagłego zaczerwienienia zwłaszcza twarzy, świądu i tachykardii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ryzyko uszkodzenia wątroby (w tym piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby, zastoinowego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby) dotyczy szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, małych dzieci, pacjentów z zaburzeniami wątroby, z przewlekłą chorobą alkoholową, pacjentów długotrwale niedożywionych oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe. W takich przypadkach przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 24 godzin i obejmują: nudności, wymioty, jadłowstręt, błądź i ból brzucha.

Przedawkowanie paracetamolu poprzez podanie dorosłym pojedynczej dawki wynoszącej 7,5 g lub większej, albo 140 mg/kg masy ciała w przypadku dzieci, prowadzi do cytolizy komórek wątroby, co może prowadzić do całkowitej i nieodwracalnej martwicy wątroby, a następnie do niewydolności hepatocytów, kwasicy metabolicznej i encefalopatii. To z kolei może prowadzić do śpiączki i zgonu.

Jednocześnie obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz (AST, ALT), dehydrogenazy mleczanowej i zwiększenie stężenia bilirubiny w połączeniu ze zmniejszonym stężeniem protrombiny, które mogą wystąpić 12 do 48 godzin po podaniu. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po dwóch dobach, osiągając maksymalne nasilenie po 4-6 dniach.

Leczenie: natychmiastowa hospitalizacja.

Przed rozpoczęciem leczenia i możliwie najszybciej po przedawkowaniu należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia paracetamolu w osoczu.

Leczenie obejmuje podanie antidotum, N-acetylocysteiny (NAC) dożylnie lub doustnie, w miarę możliwości w ciągu pierwszych 10 godzin po przedawkowaniu. N-acetylocysteina zapewnia jednak pewien stopień ochrony nawet po upływie 10 godzin, ale w tych przypadkach leczenie stosuje się przez dłuższy czas.

Leczenie objawowe

Testy wątroby należy koniecznie przeprowadzić na początku leczenia i powtarzać co 24 godziny. W większości przypadków aktywność aminotransferaz wątrobowych powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 2 tygodni wraz z całkowitym powrotem prawidłowej czynności wątroby. W bardzo ciężkich przypadkach może być jednak konieczne przeszczepienie wątroby.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.

Kod ATC: N02B E01

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm właściwości przeciwbólowych i przeciwgorączkowych paracetamolu nie został dotychczas ustalony; może obejmować działania ośrodkowe i obwodowe.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Paracetamol Accord zaczyna działać przeciwbólowo w ciągu 5-10 minut po rozpoczęciu podawania. Najsilniejsze działanie przeciwbólowe występuje w ciągu 1 godziny, a czas jego trwania wynosi zazwyczaj 4 do 6 godzin.

Paracetamol Accord obniża gorączkę w ciągu 30 minut po rozpoczęciu podawania. Jego działanie przeciwgorączkowe utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Wchłanianie

Farmakokinetyka paracetamolu w zakresie dawek do 2 g przebiega liniowo po pojedynczym podaniu oraz podaniu wielokrotnym w ciągu 24 godzin.

Biodostępność paracetamolu po infuzji 500 mg i 1 g produktu paracetamolu jest podobna do obserwowanej po infuzji, odpowiednio, 1 i 2 g propacetamolu (co odpowiada 500 mg i 1 g paracetamolu). Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu (C_{max}), obserwowane pod koniec 15-minutowej infuzji dożylniej 500 mg i 1 g produktu paracetamol wynosi, odpowiednio, około 15 and 30 µg/mL.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 1 l/kg mc.

Paracetamol słabo wiąże się z białkami osocza.

Podczas infuzji i po 20 minutach od zakończenia infuzji 1 g paracetamolu obserwowano istotne stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym (około 1,5 µg/mL).

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie, w dwóch głównych, następujących szlakach metabolicznych wątroby: sprzężanie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Ten drugi szlak może gwałtownie ulec wysyceniu przy dawkach wyższych od terapeutycznych. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do reaktywnego metabolitu pośredniego (iminy N-acetylo-benzochinu), który przy normalnym stosowaniu leku, szybko traci właściwości toksyczne przez sprzężenie ze zredukowanym glutationem i jest wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak przy znacznym przedawkowaniu ilość tego toksycznego metabolitu zwiększa się.

Wydalanie

Metabolity paracetamolu są wydalone głównie z moczem. W ciągu 24 godzin 90% przyjętej dawki jest wydalone, głównie w postaci sprzężonej - glukuronidu (60-80%) i siarczanu (20-30%). Mniej niż 5% jest wydalone w postaci niezmienionej. Okres półtrwania paracetamolu w osoczu wynosi około 2,7 godziny, a całkowity klirens wynosi 18 l/godz.

Noworodki, niemowlęta i dzieci

Parametry farmakokinetyki paracetamolu obserwowane u niemowląt i dzieci są podobne do tych obserwowanych u dorosłych, z wyjątkiem okresu półtrwania w osoczu, który jest nieco krótszy (1,5 do 2 godzin) niż u dorosłych. U noworodków okres półtrwania w osoczu jest dłuższy niż u niemowląt, tj. około 3,5 godziny. Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku do 10 lat wydają znacznie mniej paracetamolu w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i więcej w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym niż dorośli.

Tabela: Wartości farmakokinetyczne w zależności od wieku (znormalizowany klirens,

$*CL_{std}/F_{oral} \times (1 \times \text{godz}^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$).

Wiek	Masa ciała	$CL_{std}/F_{oral} (1 \times \text{godz}^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$
40 tygodni (wiek po zapłodnieniu)	3,3	5,9
3 miesiące (wiek po urodzeniu)	6	8,8
6 miesięcy (wiek po urodzeniu)	7,5	11,1
1 rok (wiek po urodzeniu)	10	13,6
2 lata (wiek po urodzeniu)	12	15,6
5 lat (wiek po urodzeniu)	20	16,3
8 lat (wiek po urodzeniu)	25	16,3

* CL_{std} jest szacowaną populacyjną wartością klirensu (CL)

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z niewydolnością nerek:

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 10-30 mL/min), eliminacja paracetamolu jest nieco opóźniona, okres półtrwania wynosi od 2 do 5,3 godziny. Szybkość eliminacji glukuronianów i siarczanów u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest 3 razy wolniejsza niż u zdrowych osób. Z tego powodu podczas podawania paracetamolu pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min) minimalny odstęp pomiędzy każdym podaniem należy zwiększyć do 6 godzin (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Parametry farmakokinetyczne i metabolizm paracetamolu u pacjentów w podeszłym wieku nie ulegają zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniły szczególnego ryzyka stosowania u ludzi, poza informacjami zawartymi w innych częściach ChPL.

Badania dotyczące miejscowej tolerancji paracetamolu podawanego dożylnie przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały dobrą tolerancję. W badaniach na świnkach morskich nie stwierdzono występowania opóźnionej nadwrażliwości kontaktowej.

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Powidon K-12
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Fiolki: 3 lata
Worki poliolefinowe: 18 miesięcy.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli nie zostanie on użyty bezpośrednio po otwarciu, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki szklane: Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Worki poliolefinowe: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła bezbarwnego z korkiem z gumy halogenobutyłowej i aluminiowym wieczkiem umieszczona w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 1, 10, 12 lub 20 fiolek po 100 mL.

Worek poliolefinowy z jednym lub dwoma portami z PP (zamkniętymi korkiem z gumy poliizoprenowej i wieczkiem z PP) umieszczony w worku zewnętrznym z metalizowanego PET/PE lub metalizowanego PET/PP/PE.

Opakowanie zawiera 10, 12 lub 50 worków po 100 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produkt należy ocenić wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Tylko do jednorazowego użytku. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25479

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipca 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.09.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.09.2023