

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Paracetamol Accord 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan spremnik sadrži 1000 mg paracetamola.

Jedan ml sadrži 10 mg paracetamola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrij 0,02 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina je bistra, bez vidljivih čestica i bezbojna do blago smečkasta.

pH: 5,0-6,5

Teoretska osmolarnost: 270-300 mOsm

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Paracetamol Accord indiciran je za kratkoročno liječenje umjereno jake boli, naročito nakon kirurškog zahvata, kao i za kratkoročno liječenje vrućice, kada je primjena intravenskim putem klinički opravdana hitnom potrebom tretiranja boli ili hipertermije i/ili kada drugi putevi primjene nisu mogući.

4.2 Doziranje i način primjene

Intravenska primjena.

Lijek je ograničen na odrasle, adolescente i djecu tjelesne težine iznad 33 kg.

Doziranje:

Doziranje se temelji na tjelesnoj težini bolesnika (pogledajte tablicu za doziranje navedenu u nastavku):

Tjelesna težina bolesnika	Doza po primjeni	Volumen po primjeni	Maksimalni volumen lijeka Paracetamol Accord (10 mg/ml) po primjeni na temelju gornjih granica tjelesne težine za skupinu (ml)**	Maksimalna dnevna doza *
>33 kg do ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg ne prelazeći 3 g

>50 kg uz dodatne faktore rizika od hepatotoksičnosti	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg i bez dodatnih faktora rizika od hepatotoksičnosti	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***Maksimalna dnevna doza:** Maksimalna dnevna doza koja je navedena u gornjoj tablici je za bolesnike koji ne primaju druge lijekove koji sadrže paracetamol i treba je prilagoditi na odgovarajući način uzimajući u obzir takve lijekove.

****Bolesnici manje težine zahtijevaju manje volumene.**

Minimalni razmak između svake primjene mora biti najmanje 4 sata. Ne smiju se primijeniti više od 4 doze unutar 24 sata.

Minimalni razmak između svake primjene kod bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom mora biti najmanje 6 sati.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega, minimalni razmak između svake primjene lijeka treba prilagoditi na osnovu sljedećeg rasporeda:

Klirens kreatinina	Interval doziranja
cl $\geq$ 50 ml/min	4 sata
cl 10-50 ml/min	6 sati
cl <10 ml/min	8 sati

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s kroničnom ili kompenziranom aktivnom bolešću jetre, hepatocelularnom insuficijencijom, kroničnim alkoholizmom, kroničnom pothranjenosti (niske razine rezervi hepatičkog glutaciona), dehidracijom, Gilbertovim sindromom, tjelesnom težinom manjom od 50 kg: maksimalna dnevna doza ne smije premašiti 3 g (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Način primjene:

Potreban je oprez prilikom propisivanja i primjene lijeka Paracetamol Accord da bi se izbjegle pogreške u doziranju uzrokovane zabunom između miligrama (mg) i mililitra (ml), što može dovesti do slučajnog predoziranja i smrti. Potrebno je paziti da se ispravna doza prenese i primijeni. Prilikom propisivanja lijeka potrebno je navesti ukupnu dozu u mg i ukupnu dozu u volumenu.

Otopina paracetamola primjenjuje se kao 15-minutna intravenska infuzija.

Za izvlačenje otopine koristite iglu od 0,8 mm (iglu veličine 21 gauge) i okomito probušite čep na posebno naznačenom mjestu.

Kao i kod svih otopina za infuziju u staklenim bočicama, potreban je nadzor, osobito pri kraju infuzije, bez obzira na put primjene. Nadzor pri kraju perfuzije naročito se odnosi na centralni put primjene infuzija kako bi se izbjegla zračna embolija.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili propacetamol klorid (predlijeak paracetamola).
U slučajevima teške hepatocelularne insuficijencije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

RIZIK OD POGREŠKI U LIJEČENJU

Potreban je oprez da bi se izbjegle pogreške u doziranju uzrokovane zabunom između miligrama (mg) i mililitra (ml), što može dovesti do slučajnog predoziranja i smrti (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se primjena odgovarajućeg oralnog analgetika čim taj put primjene bude moguć.

Kako bi se izbjegao rizik od predoziranja, potrebno je provjeriti da drugi primjenjivani lijekovi (uključujući lijekove na recept i lijekove bez recepta) ne sadrže paracetamol ili propacetamol.

Doze više od preporučene doze nose rizik od vrlo ozbiljnog oštećenja jetre. Klinički znakovi i simptomi oštećenja jetre (uključujući fulminantni hepatitis, zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, citolitički hepatitis) obično se mogu primijetiti po prvi put nakon dva dana primjene lijeka, a maksimalnu jačinu dostižu obično nakon 4-6 dana. Liječenje antidotom treba započeti što je moguće prije (vidjeti dio 4.9).

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml lijeka Paracetamol Accord, tj. zanemarive količine natrija.

Paracetamol može izazvati ozbiljne kožne reakcije. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima ozbiljnih kožnih reakcija, a primjenu lijeka treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Kao i kod svih otopina za infuziju u staklenim bočicama, potreban je pažljiv nadzor, osobito pri kraju infuzije (vidjeti dio 4.2).

Mjere predostrožnosti za uporabu

Paracetamol treba koristiti uz oprez u slučaju:

- hepatocelularne insuficijencije, Gilbertovog sindroma,
- teške bubrežne insuficijencije (vidjeti *djelove 4.2 i 5.2*),
- kroničnog alkoholizma,

- kronične pothranjenosti (niske razine rezervi hepatičkog glutaciona), anoreksije, bulimije ili kaheksije,
- dehidracije,
- deficijencije glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (može dovesti do hemolitičke anemije).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Probenecid izaziva skoro dvostruko smanjenje klirensa paracetamola tako što inhibira njegovu konjugaciju s glukuronskom kiselinom. Treba razmotriti smanjenje doze paracetamola u slučaju istodobne primjene s probenecidom.
- Salicilamid može produžiti poluvrijeme eliminacije paracetamola.
- Potreban je oprez prilikom istodobne primjene tvari koje induciraju enzime. Ove tvari uključuju, između ostalog, barbiturate, izoniazid, karbamazepin, rifampin i etanol (vidjeti dio 4.9).
- Istodobna primjena paracetamola (4 g dnevno tijekom najmanje 4 dana) s oralnim antikoagulantima može dovesti do blagih varijacija INR vrijednosti. U ovom slučaju potrebno je pojačati nadzor INR vrijednosti tijekom razdoblja istodobne primjene, kao i tjedan dana nakon prestanka liječenja paracetamolom.
- Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Kliničko iskustvo s intravenskom primjenom paracetamola je ograničeno. Međutim, opsežni podaci prikupljeni tijekom primjene oralnih terapijskih doza paracetamola u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetalni/neonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak.

Nisu provedena reproduksijska ispitivanja na životinjama s intravenskim oblikom paracetamola. Međutim, ispitivanja s oralnim putem primjene nisu pokazala malformacijske ili fetotoksične učinke. Bez obzira na navedeno, Paracetamol Accord treba koristiti tijekom trudnoće isključivo nakon pomne procjene koristi i rizika. U navedenom slučaju nužno je strogo se pridržavati preporučenog doziranja i trajanja primjene.

Dojenje:

Nakon oralne primjene paracetamol se izlučuje u malim količinama u majčinom mlijeku. Nisu zabilježene nuspojave u dojene djece. Međutim, Paracetamol Accord smije se upotrebljavati kod dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Kao što je slučaj sa svim lijekovima koji sadrže paracetamol, nuspojave na ovaj lijek su česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetke ($1 < 1/10\ 000$) ili nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) te su opisane u nastavku:

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	trombocitopenija leukopenija, neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaktički šok* reakcija preosjetljivosti*
Srčani poremećaji	Rijetko	hipotenzija
	Nepoznato	tahikardija
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	povećana razina jetrenih transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	osip* urtikarija* ozbiljne kožne reakcije**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	malaksalost
	Često	reakcija na mjestu primjene (bol i osjećaj pečenja)
	Nepoznato	eritem crvenilo lica svrbež
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

* Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi reakcija preosjetljivosti u obliku anafilaktičkog šoka, urtikarije i osipa kože te su zahtijevali prekid liječenja.

** Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti i zahtijevaju prekid liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutatona u tih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Postoji rizik od oštećenja jetre (uključujući fulminantni hepatitis, zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, citolitički hepatitis), osobito u starijih osoba, u mlade djece, u bolesnika s bolešću

jetre, u slučajevima kroničnog alkoholizma, u kronično pothranjenih bolesnika i u bolesnika koji primaju induktore enzima. U navedenim slučajevima predoziranje može biti smrtonosno. Simptomi se obično javljaju unutar prva 24 sata i uključuju: mučninu, povraćanje, anoreksiju, bljedilo i bol u trbuhu.

Predoziiranje sa 7,5 g ili više paracetamola u jednokratnoj primjeni kod odraslih osoba i 140 mg/kg tjelesne težine u jednokratnoj primjeni kod djece uzrokuje hepatičnu citolizu koja najčešće dovodi do potpune i ireverzibilne nekroze s posljedičnom hepatocelularnom insuficijencijom, metaboličkom acidozom i encefalopatijom, koje mogu dovesti do kome i smrti. Istovremeno se opaža porast razine jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina, zajedno sa smanjenom razinom protrombina, koji se mogu pojaviti 12 do 48 sati nakon primjene. Klinički simptomi oštećenja jetre obično su vidljivi nakon dva dana, a svoj maksimum dostižu nakon 4 do 6 dana.

Hitne mjere

Trenutna hospitalizacija.

Prije započinjanja liječenja treba uzeti epruvetu s uzorkom krvi za test razine paracetamola u krvi, što je prije moguće nakon predoziranja.

Liječenje uključuje primjenu antidota, N-acetilcisteina (NAC) intravenskim ili oralnim putem, po mogućnosti prije nego što protekne 10 sati. Međutim, NAC može postići određeni stupanj zaštite i nakon 10 sati, ali u ovim slučajevima liječenje traje duže.

Simptomatsko liječenje.

Potrebno je provesti laboratorijske testove rada jetre na početku liječenja i ponavljati ih svaka 24 sata. U većini slučajeva se jetrene transaminaze vraćaju u normalu za jedan do dva tjedna s potpunom restitucijom jetrene funkcije. Međutim, u vrlo teškim slučajevima može biti nužna transplantacija jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: OSTALI ANALGETICI I ANTIPIRETICI
ATK oznaka: N02BE01

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam analgetskih i antipiretskih svojstava paracetamola još nije utvrđen; moguće je da uključuje središnje i periferno djelovanje.

Farmakodinamički učinci

Paracetamol Accord počinje ublažavati bol unutar 5 do 10 minuta nakon početka primjene. Vrhunac analgetskog učinka postiže se za 1 sat, a učinak obično traje 4 do 6 sati. Paracetamol Accord snižava temperaturu unutar 30 minuta nakon početka primjene s trajanjem antipiretskog učinka od najmanje 6 sati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Odrasli:

Apsorpcija

Farmakokinetika paracetamola je linearna nakon jednokratne primjene 2 g i nakon ponovljene primjene tijekom 24 sata.

Bioraspoloživost paracetamola nakon infuzije 500 mg i 1 g paracetamola slična je onoj koja je zabilježena nakon infuzije 1 g i 2 g propacetamola (koji sadrži 500 mg odnosno 1 g paracetamola). Maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi (C_{max}) zabilježena na kraju 15-minutne intravenske infuzije 500 mg i 1 g paracetamola iznosi oko 15 µg/ml odnosno 30 µg/ml.

Distribucija

Volumen distribucije paracetamola iznosi oko 1 l/kg.

Paracetamol se ne veže u većoj mjeri na proteine plazme.

Nakon infuzije 1 g paracetamola zabilježene su značajne koncentracije paracetamola (oko 1,5 µg/ml) u cerebrospinalnoj tekućini u i nakon 20. minute nakon infuzije.

Biotransformacija

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri kroz dva glavna jetrena puta: konjugacija s glukuronskom kiselinom i konjugacija sa sumpornom kiselinom. Potonji put se brzo zasićuje kod doza koje su veće od terapijskih doza. Mali dio (manje od 4%) se metabolizira putem citokroma P₄₅₀ do reaktivnog intermedijera (N-acetil-benzokinon-imin), koji se pri normalnim uvjetima primjene brzo detoksicira redukcijom s glutationom i eliminira urinom nakon konjugacije s cisteinom i merkapturinom kiselinom. Međutim, za vrijeme teškog predoziranja, količina ovog toksičnog metabolita je povećana.

Eliminacija

Metaboliti paracetamola uglavnom se izlučuju urinom. 90% primijenjene doze izlučuje se unutar 24 sata, uglavnom u obliku konjugata glukuronida (60-80%) i sulfata (20-30%). Manje od 5% eliminira se nepromijenjeno. Poluvrijeme u plazmi iznosi 2,7 sati, a ukupni klirens u organizmu iznosi 18 l/h.

Novorođenčad, dojenčad i djeca:

Farmakokinetički parametri za paracetamol koji su zabilježeni kod dojenčadi i djece slični su kao i kod odraslih osoba, s iznimkom poluvremena u plazmi, koje je nešto kraće (1,5 do 2 sata) nego kod odraslih osoba. Kod novorođenčadi poluvrijeme u plazmi je duže nego kod dojenčadi, tj. iznosi oko 3,5 sata. Novorođenčad, dojenčad i djeca do 10 godina, izlučuju značajno manje konjugata glukuronida i više konjugata sulfata nego odrasli.

Tablica - Farmakokinetičke vrijednosti ovisne o dobi (standardizirani klirens, $*CL_{std}/F_{oral}$ (l.h⁻¹ 70kg⁻¹), prikazane su u nastavku.

Dob	Tjelesna težina (kg)	CL_{std}/F_{oral} (l.h ⁻¹ 70kg ⁻¹)
40 tjedana PCA	3,3	5,9
3 mjeseca PNA	6	8,8
6 mjeseci PNA	7,5	11,1
1 godina PNA	10	13,6
2 godine PNA	12	15,6
5 godina PNA	20	16,3
8 godina PNA	25	16,3

* CL_{std} je populacijska procjena za CL (klirens)

Posebne populacije:

Bubrežna insuficijencija:

U slučajevima teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina 10-30 ml/min) eliminacija paracetamola je malo odgođena, tako da poluvrijeme eliminacije iznosi od 2 do 5,3 sati. Za konjugate glukuronida i sulfata brzina eliminacije je 3 puta sporija kod osoba s teškim oštećenjem bubrega nego kod zdravih osoba. Stoga, kada se paracetamol primjenjuje kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2), minimalni razmak između svake primjene treba povećati na 6 sati (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe:

Farmakokinetika i metabolizam paracetamola nisu izmijenjeni kod starijih osoba. Nije potrebna prilagodba doze u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude osim informacija koje su navedene u ostalim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

Ispitivanja lokalne podnošljivosti paracetamola primijenjenog intravenskim putem kod štakora i kunića pokazala su dobru podnošljivost. Odsutnost zakašnjele kontaktne preosjetljivosti ispitana je na zamorcima.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

Paracetamol se pokazao nekarcinogenim u mužjaka štakora, kao i u mužjaka i ženki miševa. Dvojbene dokazi o karcinogenom djelovanju primijećeni su u ženki štakora na osnovu povećane incidencije leukemije mononuklearnih stanica.

Komparativni pregled literature o genotoksičnosti i karcinogenosti paracetamola pokazao je da se genotoksični učinci paracetamola javljaju samo pri dozama višim od preporučenog raspona doza, što dovodi do teških toksičnih učinaka, uključujući izraženu jetrenu toksičnost i toksičnost koštane srži. Granica za genotoksičnost ne dostiže se pri terapijskim dozama paracetamola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
povidon K-12
natrijev hidroksid – za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Bočice: 36 mjeseci.
Plastične vrećice: 18 mjeseci.

S mikrobiološkog gledišta lijek treba upotrijebiti odmah, osim ako način otvaranja lijeka sprječava mikrobiološku kontaminaciju. Ako se neće upotrijebiti odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Staklene bočice: Ne rashlađivati ili zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Plastične vrećice: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne rashlađivati ili zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirne bočice od 100 ml izrađene od stakla tipa II zatvorene halogeniranim butilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem. Veličina pakiranja: 1, 10, 12 i 20 bočica.

Poliofelinske plastične vrećice od 100 ml s jednim ili dva polipropilenska otvora (zatvorena čepom od poliizoprenske gume i polipropilenskim poklopcem) s metaliziranim PET/PE ili metaliziranim PET/PP/PE zaštitnim omotom. Veličina pakiranja: 10, 12 i 50 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene lijeka potrebno je vizualno pregledati da nema čestica i promjene boje. Samo za jednokratnu uporabu. Sva neiskorištena otopina mora se odbaciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-920051599

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. siječnja 2018. / 04. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. siječnja 2025.