

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paracetamol Accord 10 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare recipient conține paracetamol 1000 mg.

Un ml conține paracetamol 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu 0,02 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluția este limpede, lipsită de particule vizibile și incoloră până la ușor maronie.

pH: 5,0-6,5

Osm teoretică: 270-300 mOsm

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Paracetamol Accord este indicat pentru tratamentul de scurtă durată al durerii de intensitate moderată, mai ales în urma unei intervenții chirurgicale și pentru tratamentul de scurtă durată al febrei, atunci când administrarea intravenoasă este justificată clinic de către nevoia de a trata urgent durerea sau hipertermia și/sau nu este posibilă administrarea pe alte căi.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Utilizarea medicamentului este limitată la adulți, adolescenți și copii cu greutate peste 33 kg.

Doze:

Doze în funcție de greutatea corporală a pacientului (a se vedea mai jos tabelul cu doze):

Greutatea pacientului	Doza pe administrare	Volumul pe administrare	Volumul maxim de Paracetamol Accord (10 mg/ml) pe administrare calculat pentru limita superioară de greutate a grupului (ml)**	Doza zilnică maximă*
> 33 kg la ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, fără a depăși 3 g

Greutatea pacientului	Doza pe administrare	Volumul pe administrare	Volumul maxim de Paracetamol Accord (10 mg/ml) pe administrare calculat pentru limita superioară de greutate a grupului (ml)**	Doza zilnică maximă*
> 50 kg și cu factori suplimentari de risc de hepatotoxicitate	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg și fără factori suplimentari de risc de hepatotoxicitate	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Doza zilnică maximă:** Doza zilnică maximă așa cum este prezentată în tabelul de mai sus este pentru pacienții la care nu se administrează alte medicamente care conțin paracetamol și trebuie ajustată corespunzător pentru acei pacienți la care se administrează alte medicamente care conțin paracetamol

** **Pentru pacienții cu greutate mai mică sunt necesare volume mai mici.**

Intervalul minim dintre administrări trebuie să fie de cel puțin 4 ore.

La pacienții cu insuficiență renală severă intervalul minim dintre administrări trebuie să fie de cel puțin 6 ore.

Nu se vor administra mai mult de 4 doze în 24 de ore.

La adulți cu insuficiență hepatocelulară, alcoolism cronic și malnutriție cronică (depozite hepatice reduse de glutatation), deshidratare: doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 3 g (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală severă: Se recomandă creșterea intervalului minim dintre administrări la 6 ore atunci când se administrează paracetamol la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Aveți grijă atunci când prescrieți și administrați PARACETAMOL ACCORD să evitați erorile de dozare din cauza confuziei între miligrame (mg) și mililitri (ml), care pot să determine supradozaj accidental și deces. Asigurați-vă că doza corespunzătoare este comunicată și administrată. Când scrieți rețeta completați doza totală exprimată atât în mg cât și în volum. Asigurați-vă că doza este măsurată și administrată cu acuratețe.

Soluția perfuzabilă de paracetamol este administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute.

Pentru extragerea soluției din flacoane, trebuie utilizat un ac de 0,88 mm (ac de 21 gauge), iar dopul trebuie perforat vertical, în punctul indicat.

Înainte de administrare, produsul trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventualele particule și decolorare. Pentru o singură utilizare.

Ca pentru toate soluțiile perfuzabile, trebuie reamintit că o supraveghere atentă este necesară mai ales la sfârșitul administrării perfuziei, indiferent de calea de administrare. Această supraveghere la sfârșitul administrării perfuziei este necesară mai ales la perfuziile pe cale centrală, pentru a evita embolismul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la clorhidrat de propacetamol (precursor al paracetamolului).

În cazurile de insuficiență hepatocelulară severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

RISC DE ERORI DE MEDICAȚIE

Aveți grijă să fie evitate erorile de dozare din cauza confuziei între miligrame (mg) și mililitri (ml), care pot să determine supradozaj accidental și deces (vezi pct.4.2).

Se recomandă utilizarea unui tratament analgezic oral adecvat imediat ce această cale de administrare poate fi utilizată.

Pentru a evita riscul producerii supradozajului, medicul trebuie să se asigure că nu sunt administrate alte medicamente care conțin paracetamol sau propacetamol.

Dozele mai mari decât cele recomandate implică riscul de apariție a tulburărilor hepatice foarte severe. Simptomele clinice și semnele afectării hepatice (incluzând hepatită fulminantă, insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatită citolitică) sunt observate de obicei la 2 zile după administrarea medicamentului, cu un maxim după 4 - 6 zile. Tratamentul cu antidot trebuie administrat cât mai devreme posibil (vezi pct. 4.9).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) la 100 ml Paracetamol Accord, adică este practic "fără sodiu".

Precauții speciale pentru utilizare

Paracetamolul trebuie utilizat cu precauție în caz de:

- insuficiență hepatocelulară,
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2),
- etilism cronic,
- malnutriție cronică (depozite hepatice reduse de glutation),
- deshidratare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Probenecidul determină o scădere de aproape 2 ori a clearance-ului paracetamolului prin inhibiția conjugării acestuia cu acidul glucuronic. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de paracetamol în cazul tratamentului concomitent cu probenecid.
- Salicilamida poate prelungi timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al paracetamolului.
- Administrarea concomitentă a substanțelor cu potențial inductor enzimatic trebuie făcută cu prudență (vezi pct. 4.9).
- Administrarea concomitentă a paracetamolului (4 g/zi timp de cel puțin 4 zile) cu anticoagulantele orale poate determina variații ușoare ale valorilor INR. În acest caz trebuie monitorizate valorile INR în timpul administrării concomitente, cât și o săptămână după întreruperea tratamentului cu paracetamol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Experiența clinică referitoare la administrarea intravenoasă a paracetamolului este limitată. Cu toate acestea, datele epidemiologice referitoare la administrarea orală a dozelor terapeutice de paracetamol nu indică apariția unor efecte nedorite asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/noului-născut.

Datele prospective referitoare la sarcinile expuse la supradozaj nu au indicat o creștere a riscului de apariție a malformațiilor.

Nu au fost efectuate la animale studii de reproducere efectuate cu forme farmaceutice de paracetamol cu administrare intravenoasă. Cu toate acestea, studiile efectuate cu forme farmaceutice cu administrare orală nu au arătat niciun fel de efecte malformative sau fetotoxice.

Cu toate acestea, Paracetamol Accord trebuie utilizat în perioada de sarcină doar după evaluarea raportului beneficiu/risc. În acest caz, dozele recomandate și durata administrării trebuie monitorizate cu strictețe.

Alăptarea

După administrare orală, paracetamolul este excretat în cantități mici în laptele matern. Nu au fost raportate reacții adverse la sugari. În consecință, Paracetamol Accord poate fi utilizat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Similar tuturor medicamentelor care conțin paracetamol, reacțiile adverse sunt rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$). Acestea sunt prezentate mai jos:

Aparate, sisteme și organe	Rare	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, Leucopenie, Neutropenie
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții cutanate grave
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Stare generală de rău	Reacții de hipersensibilitate

În timpul studiilor clinice au fost raportate reacții adverse frecvente la locul injectării (senzație de durere și arsură).

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții de hipersensibilitate ce pot varia de la simple erupții cutanate tranzitorii sau urticarie până la șoc anafilactic, iar apariția acestora face necesară întreruperea tratamentului.

Au fost raportate cazuri de eritem, eritem facial tranzitoriu, prurit și tahicardie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Există risc de producere a afectării hepatice (inclusiv hepatită fulminantă, insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatită citolitică) mai ales la vârstnici, la copiii mici, la pacienții cu boală hepatică, etilism cronic, malnutriție cronică sau la pacienții care primesc inductori enzimatici. În aceste cazuri supradozajul poate evolua cu deces.

În general, simptomele apar în decursul primelor 24 ore și constau în: greață, vărsături, anorexie, paloare, durere abdominală.

Supradozajul, cu peste 7,5 g paracetamol în administrare unică la adulți sau peste 140 mg paracetamol/kg în administrare unică la copii și adolescenți, determină citoliză hepatică ce poate induce necroză completă și ireversibilă, ce poate determina insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie ce poate evolua către comă și deces. Concomitent pot să apară creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenazei și bilirubinei precum și scăderea valorilor protrombinemiei ce poate apare la 12-48 ore după administrare.

Simptomele lezării hepatice devin manifeste, de obicei, după 2 zile și devin maxime după 4-6 zile.

Măsurile de urgență

Spitalizare imediată.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie prelevată o probă de sânge pentru determinarea concentrației plasmaticice a paracetamolului, cât mai devreme posibil după producerea supradozajului.

Tratamentul include administrarea unui antidot, N-acetilcisteină (NAC) pe cale intravenoasă sau orală, în primele 10 ore, dacă este posibil. Cu toate acestea, NAC poate asigura un anumit nivel de protecție chiar dacă este administrată după 10 ore de la producerea supradozajului, dar în acest caz perioada de tratament trebuie prelungită.

Tratament simptomatic.

Testele hepatice trebuie efectuate la începutul tratamentului și trebuie repetate la fiecare 24 ore. În majoritatea cazurilor valorile concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor revin la normal în 1-2 săptămâni cu recuperarea în totalitate a funcției hepatice. Cu toate acestea, în cazurile foarte severe poate fi necesar transplantul hepatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, codul ATC: N02BE01.

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact al efectelor analgezic și antipiretic ale paracetamolului nu este încă pe deplin cunoscut; s-ar putea să implice acțiuni centrale și periferice.

Efecte farmacodinamice

Paracetamol Accord asigură debutul ameliorării durerii în decurs de 5-10 minute după începerea administrării. Efectul analgezic maxim este obținut în decurs de 1 oră și durata acestuia este, de obicei, 4-6 ore.

Paracetamol Accord reduce febra în decurs de 30 minute după începerea administrării, durata efectului antipiretic fiind de cel puțin 6 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

Absorbție

Profilul farmacocinetic al paracetamolului este linear în cazul utilizării unor doze de până la 2 g în administrare unică sau repetată timp de 24 ore.

Biodisponibilitatea paracetamolului în urma administrării în perfuzie a 500 mg și respectiv 1 g paracetamol este similară celei observate în urma administrării în perfuzie a 1 g și, respectiv, 2 g propacetamol (corespunzător la 500 mg și, respectiv, 1 g paracetamol). Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale paracetamolului sunt observate la sfârșitul celor 15 minute de perfuzie intravenoasă a 500 mg și 1 g paracetamol și sunt de aproximativ 15 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 30 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al paracetamolului este de aproximativ 1 l/kg.

Paracetamolul nu este legat în proporție foarte mare de proteinele plasmatice.

În urma administrării în perfuzie a 1 g paracetamol, au fost observate concentrații semnificative de paracetamol (aproximativ 1,5 $\mu\text{g/ml}$) în lichidul cefalorahidian după 20 minute de la terminarea perfuziei.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat în cea mai mare parte în ficat pe 2 căi principale: conjugarea cu acidul glucuronic și conjugarea cu acidul sulfuric. Cea de-a doua cale este saturată rapid în cazul administrării dozelor ce depășesc dozele terapeutice. O mică parte (sub 4%) este metabolizat de către citocromul P450 obținându-se un metabolit reactiv (N-acetil benzachinonimină) care, în condiții normale este detoxificat rapid prin reducere cu glutatation și este eliminat în urină după conjugarea cu cisteină și acid mercapturic. Cu toate acestea, în cazul supradozajului sever, cantitatea acestui metabolit toxic este crescută.

Eliminare

Metaboliții paracetamolului sunt excretați în principal în urină. 90% din doza administrată este excretată în 24 ore în principal sub formă de glucuronat (60-80%) și sulfat (20-30%). Mai puțin de 5% este eliminat sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 2,7 ore iar clearance-ul total este de 18 l/h.

Nou-născuți, sugari și copii

Parametrii farmacocinetici ai paracetamolului observați la sugari și copii sunt similari celor observați la adulți, cu excepția timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare care este puțin mai scurt (1,5-2 ore) decât la adulți. La nou-născuți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai lung decât la sugari, adică aproximativ 3,5 ore. Nou-născuții, sugarii și copiii cu vârstă de până la 10 ani excretă mult mai puțin glucuronat și mult mai mult sulfat decât adulții.

Tabel - Valorile farmacocinetice raportate la vârstă (clearance-ul standardizat, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$))

Vârstă	Greutate (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
--------	---------------	---

40 săptămâni post-concepție	3,3	5,9
3 luni postnatal	6	8,8
6 luni postnatal	7,5	11,1
1 an postnatal	10	13,6
2 ani postnatal	12	15,6
5 ani postnatal	20	16,3
8 ani postnatal	25	16,3

*CL_{std} este populația estimată pentru CL

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 10-30 ml/min), eliminarea paracetamolului este ușor întârziată, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variind între 2-5,3 ore. Pentru glucuronoconjugăți și conjugății sulfăți, viteza de eliminare este de 3 ori mai scăzută la pacienții cu insuficiență renală severă decât la voluntarii sănătoși. Prin urmare, se recomandă creșterea intervalului minim dintre administrări la 6 ore (vezi pct. 4.2) în cazul administrării paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min).

Vârstnici

Parametrii farmacocinetici și metabolizarea paracetamolului nu prezintă modificări la vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării la această grupă de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice de siguranță nu indică vreun risc deosebit pentru oameni, față de informațiile deja prezentate în punctele anterioare ale acestui RCP.

Studiile de toleranță locală a paracetamolului efectuate la șobolani și iepuri au arătat o bună tolerabilitate. Absența hipersensibilității de contact întârziate a fost evidențiată la cobai.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Povidonă K-12
Hidroxid de sodiu 0,5 N - pentru ajustarea pH-ului
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane: 36 luni
Pungi din plastic: 18 luni

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, utilizatorul este responsabil pentru condițiile și durata depozitării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane din sticlă: A nu se refrigera sau congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

Pungi din plastic: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu păstra la frigider sau congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane transparente din sticlă tip II, de capacitate 100 ml, închise cu dop din cauciuc butil halogenat și capsă detașabilă din aluminiu. Mărimi de ambalaj: 1, 10, 12 și 20 flacoane.

Pungi din plastic din poleolefină, cu capacitatea de 100 ml, prevăzute cu unul sau două porturi din polipropilenă (închise cu un dop din cauciuc poliizoprenic și etanșate cu un capac din polipropilenă), cu o folie protectoare din PET/PE metalizată sau PET/PP/PE metalizată.

Mărimi de ambalaj: 10, 12 sau 50 pungi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, produsul trebuie inspectat vizual pentru eventualele particule și modificări de culoare. Pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10550/2018/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Ianuarie 2018.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019.