

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol Noridem 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička o obsahu 100 ml obsahuje paracetamol 1 000 mg.
Jedna lahvička o obsahu 50 ml obsahuje paracetamol 500 mg.
Jeden ml obsahuje paracetamol 10 mg.

Pomocné látky: sodík 0,04 mg/ml
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok
Čirý, mírně nažloutlý roztok.
Osmolalita infuzního roztoku je v rozmezí 285–315 mosmol/kg.
Hodnota pH infuzního roztoku je v rozmezí 5,0 až 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paracetamol 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.
Lahvička o obsahu 100 ml je určena dospělým, dospívajícím a dětem o tělesné hmotnosti vyšší než 33 kg.
Lahvička o obsahu 50 ml je určena pro novorozence narozené v termínu, kojence, batolata a děti o tělesné hmotnosti nižší než 33 kg.

Dávkování:

Dávkování podle hmotnosti pacienta (viz tabulku dávkování níže):

Tělesná hmotnost pacienta	Podávaná dávka	Objem podávané dávky	Maximální objem podané dávky přípravku Paracetamol Noridem dle horní hranice hmotnosti***	Maximální denní dávka**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg až ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg nepřekročit 2 g
> 33 kg až ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg nepřekročit 3 g
> 50 kg a s dalšími rizikovými faktory hepatotoxicity	1 g	100 ml	100 ml	3 g

> 50 kg bez dalších rizikových faktorů hepatotoxicity	1 g	100 ml	100 ml	4 g
---	-----	--------	--------	-----

***Předčasně narozené děti:** Nejsou dostupné žádné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u předčasně narozených dětí.

****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.**

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u předčasně narozených dětí (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Minimální interval mezi podáním jednotlivých dávek u pacientů se závažnou renální insuficiencí musí být nejméně 6 hodin.

Při podávání paracetamolu pacientům se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) se doporučuje prodloužit minimální interval mezi jednotlivými aplikacemi na 6 hodin (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů s hepatocelulární insuficiencí, chronickým alkoholismem, chronickou malnutricí (nízké rezervy glutathionu v játrech), dehydratací:
Maximální denní dávka nesmí překročit 3 g (viz bod 4.4).

Způsob podání:

Opatření, která je třeba učinit před manipulací nebo podáním tohoto léčivého přípravku:

Při předepisování a podávání přípravku Paracetamol Noridem 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. Ujistěte se, že je vyznačena/zapsána a připravena k podání správná dávka. Na lékařském předpise uveďte jak celkovou dávku v mg, tak i celkový objem v ml. Ujistěte se, že je dávka pečlivě odměřena a přesně podána.

Pacienti s tělesnou hmotností ≤ 10 kg:

- Z důvodu malého množství léčivého přípravku, které se podává této skupině pacientů, nesmí být lahvička s přípravkem Paracetamol Noridem zavěšena jako infuze.
- Potřebná dávka léčiva má být odebrána z lahvičky a naředěna 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy až do jedné desetiny (jeden díl přípravku Paracetamol Noridem a devět dílů ředícího roztoku) a má být podávána po dobu 15 minut.
- Pro odměření náležité dávky dle hmotnosti dítěte a požadovaného objemu se mají používat injekční stříkačky o objemu 5 nebo 10 ml. Avšak množství podávaného přípravku nikdy nesmí překročit 7,5 ml na jednotlivou dávku.
- Instrukce pro dávkování najde uživatel v příbalové informaci.

Intravenózní použití.

Pouze k jednorázovému podání. Veškerý nespotřebovaný roztok musí být odborně zlikvidován.

Roztok paracetamolu se podává formou 15minutové intravenózní infuze.

Informace k velikosti balení 50 ml:

Paracetamol Noridem o obsahu 50 ml může být také naředěn roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) až do jedné desetiny (jeden díl přípravku Paracetamol Noridem a devět dílů ředícího roztoku). V tomto případě se má zředěný roztok použít do jedné hodiny od jeho přípravy (včetně doby po kterou je podávána infuze).

4.3 Kontraindikace

Paracetamol Noridem je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na paracetamol nebo na propacetamol-hydrochlorid (proléčivo paracetamolu) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- v případě závažné hepatocelulární insuficience.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 přejít na vhodnou perorální analgetickou léčbu, jakmile je tento způsob podání možný.

Aby se předešlo riziku předávkování, je nutné zkontrolovat, že ostatní podávané léky 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) se obvykle prvně manifestují po 2 dnech podávání léku s maximem pozorovaným po 4–6 dnech. Léčba antidotem se má zahájit co nejdříve (viz bod 4.9).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na 100 ml přípravku Paracetamol Noridem, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

Informace pro lahvičky o objemu 50 ml a 100 ml:

Stejně jako u všech infuzních roztoků je třeba pacienta pečlivě sledovat zejména na konci podávání infuze (viz bod 4.2).

Paracetamol se má používat se zvláštní opatrností v následujících případech:

- hepatocelulární insuficience,
- těžká renální insuficience – clearance kreatininu ≤ 30 ml/min (viz body 4.2 a 5.2),
- chronický alkoholismus,
- chronická malnutrice (nízká rezerva glutathionu v játrech),
- dehydratace.

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.
- Je třeba věnovat pozornost souběžnému příjmu látek indukujících enzymy (viz bod 4.9).
- Souběžné užívání paracetamolu (4 g denně po dobu alespoň 4 dnů) spolu s perorálními antikoagulancii 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.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Klinické zkušenosti s intravenózním podáváním paracetamolu jsou omezené. Epidemiologické údaje z použití perorálních terapeutických dávek paracetamolu však nenaznačují žádné nežádoucí účinky na průběh těhotenství ani na zdraví plodu/novorozence.

Prospektivní údaje neprokázaly zvýšené riziko výskytu malformací po předávkování v průběhu těhotenství.

Reprodukční studie s intravenózní formou paracetamolu nebyly u zvířat provedeny. Studie hodnotící podávání paracetamolu perorální cestou však neprokázaly žádné malformační ani fetotoxické účinky.

Paracetamol Noridem by však měl být používán během těhotenství pouze po pečlivém posouzení přínosů a rizik léčby. V takovém případě je nutné striktně dodržovat doporučené dávkování a délku léčby.

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 Noridem podat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paracetamol nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako u všech léčivých přípravků obsahujících paracetamol jsou nežádoucí účinky vzácné ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a jsou popsány níže:

Třídy orgánových systémů	Vzácné 1/10 000, $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Malátnost	Reakce z přecitlivělosti
Srdeční poruchy	Hypotenze	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie

Během klinických studií byly hlášeny časté nežádoucí účinky v místě vpichu (bolest a pálení).

Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí.

Byly hlášeny velmi vzácné případy reakcí přecitlivělosti od prostých kožních vyrážek nebo kopřivky až po anafylaktický šok, které vyžadují ukončení léčby.

Byly hlášeny případy erytému, návaly horka, svědění a tachykardie.

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 může předávkování skončit letálně.

Symptomy předávkování

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 nebo 140 mg/kg tělesné hmotnosti v jedné dávce pediatrickým pacientům způsobí cytolýzu jaterních buněk vyúsťující v jejich kompletní a ireverzibilní nekrózu s následkem hepatocelulární insuficience, metabolické acidózy a encefalopatie, která může vést ke kómatu a úmrtí. 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 po předávkování. 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 hodnot jaterních aminotransferáz k normálu v průběhu 1–2 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, anilidy, ATC kód: N02BE01.

Přesný mechanismus analgetických a antipyretických účinků paracetamolu dosud nebyl stanoven. Je pravděpodobné jak centrální, tak periferní působení.

Paracetamol Noridem má rychlý nástup účinku proti bolesti za 5–10 minut po zahájení infuze. Maximálního analgetického účinku je dosaženo po 1 hodině od podání infuze a tento účinek přetrvává obvykle 4–6 hodin.

Paracetamol Noridem snižuje horečku do 30 minut od začátku infuze a antipyretický účinek 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 přípravku Paracetamol Noridem 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 intravenózní infuze 500 mg a 1 g paracetamolu je asi 15 $\mu\text{g/ml}$, resp. 30 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuce

Distribuční objem paracetamolu je přibližně 1 l/kg.

Paracetamol se výrazně neváže na bílkoviny krevní plazmy.

Signifikantní koncentrace paracetamolu (přibližně 1,5 $\mu\text{g/ml}$) 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 s kyselinou sírovou je děj, který po vyšších než terapeutických dávkách paracetamolu snadno dosáhne saturace. Malé množství (méně než 4 %) je metabolizováno cytochromem P450 na reaktivní meziproduct imin-N-acetylbenzochinon, který je při normálním dávkování rychle detoxikován redukováným glutathionem a poté po konjugaci s cysteinem a s kyselinou merkapturovou vylučován močí. Avšak v případě masivního předávkování je množství tohoto toxického metabolitu zvýšeno.

Eliminace

Metabolity paracetamolu jsou vylučovány především močí. Během 24 hodin je 90 % podané dávky vyloučeno převážně ve formě konjugovaných glukuronidů (60–80 %) a konjugovaných sulfátů (20–30 %). Méně než 5 % se vyloučí v nezměněné formě. Eliminační poločas je přibližně 2,7 hodiny a celková clearance je 18 l/hod.

Pediatrická populace

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 ve věku do 10 let vylučují signifikantně méně konjugátů kyseliny glukuronové a více konjugátů kyseliny sírové než dospělí.

Tab.: Farmakokinetické parametry podle věku – standardizovaná clearance, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)

Věk	Tělesná hmotnost (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 týdnů po koncepci	3,3	5,9
3 měsíce po narození (PNA)	6	8,8
6 měsíců PNA	7,5	11,1
1 rok PNA	10	13,6
2 roky PNA	12	15,6
5 let PNA	20	16,3
8 let PNA	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 hodiny. Konjugáty kyseliny glukuronové a sírové jsou eliminovány u osob s těžkou poruchou funkce ledvin třikrát pomaleji než u zdravých subjektů. Proto je při podávání paracetamolu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30

ml/min) potřeba prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami minimálně na 6 hodin (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Starší pacienti

Farmakokinetika ani metabolismus paracetamolu se u starších pacientů nemění, a proto není u této skupiny pacientů nutná úprava dávek.

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 infuzního roztoku paracetamolu prováděné na potkanech a králících vykazují dobrou toleranci. Testy prováděné na morčatech neprokázaly pozdní kontaktní alergii.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), hydroxid sodný (pro úpravu pH) a voda pro injekce.

6.2 Inkompatibility

Paracetamol Noridem se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvička před otevřením: 2 roky

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.

Informace k velikosti balení 50 ml:

Po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) musí být roztok použit okamžitě. Pokud naředěný roztok není použit okamžitě, nesmí být uchováván déle než 1 hodinu (včetně doby podání infuze).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal ve vnějším hliníkovém přebalu.
Po otevření přebalu musí být přípravek okamžitě použit.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml a 100ml plastové lahvičky z polypropylenu, s tvarovaným plastovým víčkem, pryžovým těsněním (typu II) a odtrhovacím kroužkem nebo plastovým uzávěrem s elastomerem („twin-port“ uzávěr). Každá lahvička je umístěna do metalizovaného ochranného plastového obalu.

50ml a 100ml lahvičky jsou dostupné v balení po 1, 5, 10 a 12 lahvičkách.

Na trhu nemusejí být dostupné všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Informace pro 50ml a 100ml lahvičky:

Před podáním by měl být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy.

Pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Zředěný roztok má být vizuálně zkontrolován a nesmí se použít, pokud jsou přítomny opalescence, viditelné částice nebo sraženina.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/325/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 10. 2020