

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Paracetamol Accord 500 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 500 mg paracetamola (*paracetamololum*).

Palīgviela:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Balta, neapvalkota kapsulas formas tablete ar iegravējumu "B score T" vienā pusē un gludu otru pusi.

Piezīme: tabletes garums, platums un biezums ir $16,50 \pm 0,20$ mm, $8,20 \pm 0,20$ mm un $5,10 \pm 0,30$ mm attiecīgi. Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Vieglu un vidēji stipru sāpju un/vai drudža simptomātiskai ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tikai iekšķīgai lietošanai.

Pieaugušie un pusaudži no 15 gadu vecuma (karma masa > 55 kg)

1 līdz 2 tabletes (500-1000 mg) vienā reizē, līdz 6 tabletēm (3000 mg) 24 stundu laikā.

Bērni un pusaudži līdz 15 gadu vecumam

6-9 gadi: $\frac{1}{2}$ tabletes vienā reizē, līdz 4-6 reizēm 24 stundu laikā

9-12 gadi: 1 tablete vienā reizē, līdz 3-4 reizēm 24 stundu laikā

12-15 gadi: 1 tablete vienā reizē, līdz 4-6 reizēm 24 stundu laikā

Lietošanas norādījumi

- Paracetamola tablete nav piemērota bērniem jaunākiem par 6 gadiem.
- Devu lietošanas intervālam jābūt vismaz 4 stundas.
- Nelietot kombinācijā ar citiem paracetamolu saturošām zālēm.
- Nedrīkst pārsniegt ieteicamu devu smago aknu bojājuma riska dēļ (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).
- Retāks lietošanas biežums ir paredzēts bērniem attiecīgajā vecuma grupā zemākajā robežā.
- Atkarīgi no simptomu parādīšanas (drudzis un sāpes) pieļaujama atkārtota lietošana.
- Ja sāpes ilgst vairāk nekā 5 dienas un drudzis vairāk par 3 dienām vai pasliktinās, vai ja parādās citi simptomi, ārstēšana jāpārtrauc un jākonsultējas ar ārstu.
- Paracetamola lietošana kopā ar uzturu vai dzērienu neietekmē zāļu efektivitāti.
- Nieru mazspējas gadījumā, deva ir jāsamazina:

Glomerulārās filtrācijas ātrums	Deva
---------------------------------	------

10 – 50 ml/min	500 mg ik pēc 6 stundām
< 10 ml/min	500 mg ik pēc 8 stundām

- Pacienti ar aknu mazspēju vai Žilbēra sindromu jāsamazina deva vai jāpagarina devas lietošanas starplaiki.
- Efektīvā dienas deva nedrīkst pārsniegt 60 mg/kg/dienā. Dienas devas nedrīkst pārsniegt 2 g/dienā šādos gadījumos:
 - pieaugušajiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg;
 - viegla līdz vidēji smaga aknu mazspēja, Žilbēra sindroms (ģimenes nehemolītiskā dzelte);
 - dehidratācija;
 - hronisks, nepietiekams uzturs.

Lietošanas veids

Tableti jānorij ar lielu daudzumu ūdens vai, ja vēlams, tableti atstāj izšķīst lielā ūdens daudzumā, kuru pirms dzeršanas rūpīgi jāsamaisa.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret paracetamolu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietošana bērniem jaunākiem par 6 gadiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstoša vai bieža lietošana nav ieteicama.

Pacienti jāiesaka vienlaicīgi nelietot citas paracetamolu saturošas zāles.

Vairākas dienas devas vai pārdozēšanas gadījumā var izraisīt smagu aknu bojājumu; šādos gadījumos, neatliekamā medicīniskā palīdzība nepieciešama, pat tad, kad pacients jūtas labi, jo pastāv neatgriezeniska aknu bojājuma risks (skatīt 4.9. apakšpunktu). Bērniem, kurus ārstē ar 60 mg/kg paracetamola dienā, kombinācijas ar citiem pretdrudža līdzekļiem nav pamatotas, izņemot gadījumus, kad ārstēšana nav efektīva.

Piesardzība jāievēro lietojot paracetamolu pacientiem ar smagiem nieru vai smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh > 9), viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (ieskaitot Žilbēra sindromu), akūtu hepatītu, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē aknu darbību, pacientiem ar glikozes-6-fosfātdihidrogenāzes deficītu, hemolītisko anēmiju, pārmērīgu alkohola lietošanu, hronisku dehidratāciju un nepietiekamu uzturu.

Pārdozēšanas risks ir augstāks pacientiem ar necirotsku, alkohola izraisītu aknu slimību. Hroniska alkoholisma gadījumos jāievēro piesardzība. Ārstēšanas laikā nedrīkst lietot alkoholu. Šādos gadījumos dienas deva nedrīkst pārsniegt 2 gramus.

Stipra drudža, sekundāras infekcijas pazīmju vai simptomu, kas ilgst ilgāk par trīs dienām, gadījumā jākonsultējas ar ārstu.

Ilgstošas pretsāpju līdzekļu lietošanas gadījumā (> 3 mēnešiem), lietojot tos katru dienu vai biežāk var rasties vai pastiprināties galvassāpes. Galvassāpes, kas radušās pretsāpju līdzekļu pārmērīgas lietošanas dēļ nedrīkst atvieglot, palielinot devu. Šajos gadījumos pretsāpju līdzekļi jālieto pēc konsultācijas ar ārstu.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar astmu, kuri ir jutīgi pret acetilsalicilskābi, jo ir ziņots par vieglām bronhospazmām, saistībā ar paracetamola (krusteniska reakcija) lietošanu.

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis* - HAGMA) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutatona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paracetamola uzsūkšanas ātrumu var palielināt metoklopramīds vai domperidons, bet samazināt – holestiramīns. Ilgstoša paracetamola lietošana katru dienu var pastiprināt varfarīna un citu kumarīnu antikoagulatīvo iedarbību, paaugstinot asiņošanas risku. Neregulārām devām nav būtiskas ietekmes.

Paracetamols tiek plaši metabolizēts aknās, un tādēļ var mijiedarboties ar zālēm ar tādu pašu metabolisma ceļu vai izraisīt / kavēt to pašu metabolisma ceļu. Hroniska alkohola lietošana vai tādu zāļu, kuras inducē aknu enzīmus, lietošana, piemēram, rifampicīns, barbiturāti, dažas pretepilepsijas zāles (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, pirimidons) un asinszāle var palielināt paracetamola hepatotoksicitāti, toksisko metabolītu palielinātas un ātras veidošanas dēļ. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar enzīmu inducējošām zālēm, nepieciešams ievērot piesardzību.

Probenecīds bloķē paracetamola saistīšanos ar glikuronskābi, samazinot paracetamola klīrensu 2 reizes. Ja vienlaicīgi lieto probenecīdu, paracetamola deva ir jāsamazina.

Paracetamols var palielināt hloramfenikola koncentrāciju plazmā.

Regulāri lietojot paracetamolu un zidovudīnu, bieži rodas neitropēnija un tā, iespējams, rodas zidovudīna samazināta metabolisma dēļ.

Salicilamīds var pagarināt paracetamola eliminācijas pusperiodu.

Izoniazīds samazina paracetamola klīrensu, iespējams, pastiprinot tā iedarbību un/vai toksicitāti, inhibējot paracetamola metabolismu aknās.

Paracetamols var samazināt lamotrigīna biopieejamību ar iespējamu tā iedarbības samazināšanos, kam pamatā, iespējams, ir nomākts lamotrigīna metabolisms aknās.

Jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ietekme uz laboratoriskām analīzēm

Paracetamols var ietekmēt fosfotungstāta urīnskābes testa rezultātus asinīs un glikozes noteikšanu asinīs ar glikozes – oksidāzes – peroksidāzes metodi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Liels daudzums datu par grūtniecēm neliecina ne par anomālijas izraisīšu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi. Ja klīniski nepieciešams, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, taču tas jālieto mazākajā efektīvajā devā iespējami īsāko laiku un iespējami retāk.

Barošana ar krūti

Paracetamols izdalās mātes pienā, bet klīniski nenozīmīgā daudzumā. Negatīvā ietekme uz zīdaiņiem nav ziņota. Sievietes, kas baro bērnu ar krūti, var lietot paracetamolu nepārsniedzot ieteicamo devu. Ilgstošas lietošanas gadījumā ir jāievēro piesardzība.

Fertilitāte

Kaitīga ietekme uz fertilitāti parastos lietošanas apstākļos nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paracetamol Accord 500 mg tabletes neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietojot terapeitiskās devās, rodas dažas nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir klasificēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti	Agranulocitoze (ilgstošā lietošana), trombocitopēnija, trombocitopēniskā purpura, leikopēnija, hemolītiskā anēmija, trombocītu bojājumi, cilmes šūnu bojājumi.
	Ļoti reti	Pancitopēnija.
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Paaugstināta jutība (izņemot angioedēmu).
	Ļoti reti	Paaugstināta jutība (angioedēma, apgrūtināta elpošana, hiperhidroze, slikta dūša, hipotensija, šoks, anafilaktiska reakcija), kuras dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana.
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti	Hipoglikēmija.
Psihiskie traucējumi	Reti	Depresija NOS, apjukums, halucinācijas.
Nervu sistēmas traucējumi	Reti	Trīce NOS, galvassāpes NOS.
Acu bojājumi	Reti	Redzes traucējumi.
Sirds funkcijas traucējumi	Reti	Tūska.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti reti	Bronhu spazmas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aspirīnu un citiem NSPL
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Reti	Asiņošana NOS, sāpes vēderā NOS, caureja NOS, slikta dūša, vemšana.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti	Aknu funkciju traucējumi, aknu mazspēja, aknu nekroze, dzelte.
	Ļoti reti	Hepatotoksicitāte.
	6 gramu paracetamola lietošana var jau izraisīt aknu bojājumu (bērniem: vairāk kā 140 mg/kg); lielākas devas izraisa neatgriezenisko aknu nekrozi.	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Reti	Nieze, izsitumi, svīšana, purpura, angioedēma, nātrene.
	Ļoti reti	Ziņots par nopietnām ādas reakcijām.
	Nav zināms	Akūta ģeneralizēta eksantematozā pustuloze, toksiskā nekrolīze, zāļu izraisītā dermatoze, Stīvensa-Džonsona sindroms.
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Sterila piurija (duļķains urīns) un nieru blakusparādības (smagi nieru darbības traucējumi, intersticiāls nefrīts, hematūrija, nespēja urinēt).
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reti	Reibonis (izņemot vertigo), savārgums, pireksija, sedācija, zāļu mijiedarbība NOS.
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Reti	Pārdozēšana un saindēšanās.

NOS= citur neprecizēts

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Paracetamols var izraisīt saindēšanos, īpaši gados vecākiem pacientiem, maziem bērniem, pacientiem ar aknu slimībām, hroniska alkoholisma gadījumos, pacientiem hroniska, nepietiekama uztura gadījumā, kā arī pacientiem, kuri lieto aknu enzīmus inducējošus līdzekļus. Šādos gadījumos pārdozēšana var būt letāla.

Aknu bojājums iespējams pieaugušajiem, kuri lietojuši 6 g vai vairāk paracetamola, īpaši, ja pacientam ir riska faktori (skatīt turpmāk).

Riska faktori:

ja pacients:

- ilgstoši ārstējas ar karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, primidonu, rifampicīnu, asinszāli vai citām zālēm, kas inducē aknu enzīmus

vai

- regulāri lieto alkoholu pārmērīgos daudzumos,

vai

- ir glutaciona deficīts, piemēram, ēšanas traucējumi, cistiskā fibroze, HIV infekcija, badošanās, kaheksija.

Simptomi

Akūta paracetamola intoksikācija var progresēt dažādās fāzēs.

Paracetamola pārdozēšanas simptomi pirmajās divās dienās ir slikta dūša, vemšana, anoreksija, bālums un sāpes vēderā. Neliela intoksikācija ierobežojas ar šiem simptomiem.

Smagas intoksikācijas gadījumā, parādās subklīniskie simptomi, tādi kā palielināti aknu enzīmi.

Aknu bojājumu klīniskie simptomi, tādi kā hepatomegālija ar sāpēm, dzelte, encefalopātija, koma un traucēta asins recēšana, liecina par sekundāru aknu mazspēju un var parādīties no 2 līdz 4 dienai pēc zāļu iedarbības.

Nieru mazspēja (tubulāra nekroze) ir reta. Smaga intoksikācija var izraisīt metabolisko acidozi.

Ārstēšana

Jāievēro vietējās ārstēšanas vadlīnijas par paracetamola pārdozēšanu.

Uzreiz pēc paracetamola pārdozēšanas, kas iespējams izraisīs smagu intoksikāciju, var izmantot uzsūkšanas samazinošu terapiju, tādu kā kuņģa skalošana vienu stundu laikā pēc zāļu lietošanas vai aktivētās ogles lietošana.

Kā antidotu var izmantot N-acetilcisteīnu (NAC). NAC lietošana un sekojošai ārstēšanai, jānosaka paracetamola koncentrācija asinīs. Kopumā NAC intravenozā ievadīšana jāturpina līdz paracetamols vairs nav konstatējams. Ir svarīgi saprast, ka NAC lietošana līdz 36 stundām pēc paracetamola lietošanas var uzlabot prognozi. Iekšķīgu NAC lietošanu nedrīkst apvienot ar aktivētās ogles iekšķīgu lietošanu.

Aknu analīzes ir jāveic terapijas uzsākšanas laikā un jāatkārto ik pēc 24 stundām pēc terapijas. Vairumā gadījumu aknu transamināzes atgriežas normālā līmenī ar pilnīgu aknu funkcijas atgūšanu divu nedēļu laikā pēc pārdozēšanas. Retos gadījumos var būt nepieciešama aknu transplantācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi
ATĶ kods: N02BE01

Paracetamols ir efektīvs pretdrudža un pretsāpju līdzeklis. Taču tam nav pretiekaisuma iedarbības.

Galvenā paracetamola iedarbība ir ciklooksigenāzes, enzīma, kuram ir liela nozīme prostaglandīnu sintēzē, inhibīcija. Centrālās nervu sistēmas ciklooksigenāze ir daudz jutīgāka pret paracetamolu nekā perifērā ciklooksigenāze, un tas izskaidro, kāpēc paracetamolam ir pretdrudža un pretsāpju iedarbība bez skaidras perifēras pretiekaisuma iedarbības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas paracetamols ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 30 minūtēm līdz 2 stundām.

Izkliede

Paracetamols ātri izkļiedējas visos audos. Koncentrācijas asinīs, siekalās un plazmā ir salīdzināmas.

Paracetamola izkļiedes tilpums ir aptuveni 1 l/kg ķermeņa masas. Lietojot terapeitiskās devās, saistīšanās ar olbaltumvielām ir niecīga.

Metabolisms

Pieaugušajiem paracetamols aknās saistās ar glikuronskābi (~60%), sulfātiem (~35%). Pēdējais metabolisma ceļš piesātinās ātrāk, lietojot devas, kas lielākas par terapeitiskajām. Mazāk nozīmīgā metabolisma ceļā, ko katalizē citohroms P450, veidojas starpposma reaģents (N-acetil-p-benzohinona imīns), ko normālos lietošanas apstākļos pēc saistīšanās ar cisteīnu (~3 %) un merkaptopurīnskābi atindē glutations, un tas izdalās ar urīnu.

Zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 12 gadiem saistīšanās ar sulfātiem ir galvenais eliminācijas ceļš, bet glikuronidācija ir mazāka nekā pieaugušajiem. Kopējā eliminācija bērniem ir salīdzināma ar elimināciju pieaugušajiem, jo saistīšanās ar sulfātiem ir lielāka.

Eliminācija

Paracetamols galvenokārt eliminējas ar urīnu. 90% iekšķīgi lietotas devas eliminējas caur nierēm 24 stundu laikā, pārsvarā kā glikuronīda (60-80%) un sulfāta konjugāti. Mazāk par 5% eliminējas neizmainītā veidā. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Nieru vai aknu mazspējas gadījumā, pēc pārdozēšanas un zīdaiņiem paracetamola eliminācijas pusperiods pagarinās. Maksimālā iedarbība ir līdzvērtīga koncentrācijai plazmā. Gados vecākiem pacientiem konjugācijas spējas nav izmainītas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos tika novēroti efekti, kuri bija tikai pēc tādu devu lietošanas, kuras daudzkārt pārsniedz maksimālo pieļaujamo devu cilvēkiem, norādot uz mazu klīnisko būtiskumu. Klīniskie pētījumi neuzrādīja nekādu teratogēnu potenciālu.

Standartpētījumi, izmantojot šobrīd spēkā esošos standartus toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un attīstību vērtēšanai, nav pieejami.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete

Želatīns (E441)

Silīcija dioksīds, koloidālais bezūdens (E551)

Talks (E553B)

Nātrija cietes glikolāts (A tips) (E468)
Magnija stearāts (E572)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30⁰ C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paracetamol Accord 500 mg tabletes ir iepakotas PVH-alumīnija blisteriepakojumos pa 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50, 56, 60, 100 un 300 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

15-0224

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015.gada 9.septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 21.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS:

10/2022