

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Baxter Viaflo 10 mg/ml, infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 10 mg parasetamolia

Yksi 100 ml:n pussi sisältää 1000 mg parasetamolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 5,0–6,5

Osmolaalisuus 270–310 mOsm/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paracetamol Baxter Viaflo on tarkoitettu kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon, etenkin leikkauksen jälkeen, ja kuumeen lyhytaikaiseen hoitoon, kun laskimoon anto on kliinisesti perusteltua kivun tai kuumeen hoitamiseksi kiireellisesti ja/tai kun muiden antoreittien käyttö ei ole mahdollista.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja yli 33 kg painavien lasten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoon.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain aikuisille, nuorille ja yli 33 kg painaville lapsille.

Annostus:

Potilaan painon mukainen annostelu (ks. annostustaulukko alla)

Potilaan paino	Annos antokertaa kohti	Tilavuus antokertaa kohti	Paracetamol Baxter Viaflo -valmisteen maksimitilavuus (10 mg/ml) annostelua kohti perustuen kunkin ryhmän painoylärajaan (ml)**	Maksimiannos vuorokaudessa *
> 33 kg – ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, ei yli 3 g
> 50 kg jos lisäksi muita riskitekijöitä maksatoksisuudelle	1 g	100 ml	100 ml	3 g

> 50 kg jos ei muita riskitekijöitä maksatoksisuudelle	1 g	100 ml	100 ml	4 g
--	-----	--------	--------	-----

* **Enimmäisvuorokausiannos:** Yllä olevan taulukon enimmäisvuorokausiannos on potilaalle, joka ei saa muita parasetamolia sisältäviä valmisteita. Annosta on muutettava asianmukaisesti, jos potilas käyttää muita tällaisia valmisteita.

** Potilaat, jotka painavat vähemmän, tarvitsevat pienemmän annostilavuuden.

Annosteluvälin on oltava vähintään 4 tuntia. Ei saa ylittää 4 annosta 24 tunnin aikana.

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, annosteluvälin on oltava vähintään 6 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilailla annosteluväliä on muutettava seuraavasti:

Kreatiniinipuhdistuma	Antoväli
≥ 50 ml/min	4 tuntia
10–50 ml/min	6 tuntia
< 10 ml/min	8 tuntia

Maksan vajaatoiminta

Potilaat, joilla on krooninen tai kompensoitu aktiivinen maksasairaus, maksasolujen vajaatoiminta, krooninen alkoholismi, krooninen aliravitsemus (maksan alhainen glutationivarasto), nestehukka, Gilbertin oireyhtymä tai paino alle 50 kg: Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 3 g (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Antotapa:

Tätä lääkevalmistetta määrättäessä ja annosteltaessa on oltava huolellinen, jotta ei tapahdu sekaannusta milligrammojen (mg) ja millilitrojen (ml) välillä ja annosteluvirhettä, joka voi johtaa vahingossa yliannostukseen ja kuolemaan. On varmistettava, että annos ilmaistaan ja annostellaan oikein. Lääkemääräyksessä on oltava sekä kokonaisannos milligrammoina että kokonaistilavuus millilitroina.

Parasetamoliliuos annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai propasetamolihydrokloridille (parasetamolin esimuoto).
- Vaikea hepatosellulaarinen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Varoitukset

LÄÄKITYSVIRHEIDEN RISKI

On oltava huolellinen, jotta ei tapahdu sekaannusta milligrammojen (mg) ja millilitrojen (ml) välillä ja annosteluvirhettä, joka voi johtaa vahingossa yliannostukseen ja kuolemaan (ks. kohta 4.2).

On suositeltavaa käyttää sopivaa suun kautta otettavaa kipulääkitystä heti, kun tämä antoreitti on mahdollinen.

Tarkista yliannosriskin välttämiseksi, etteivät muut samanaikaisesti käytetyt lääkkeet sisällä joko parasetamolia tai propasetamolia.

Suositusannosta suurempien annosten käyttöön liittyy hyvin vakavan maksavaurion riski. Maksavaurion (kuten äkillinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyysinen hepatiitti) oireet ja merkit ilmaantuvat yleensä kahden vuorokauden kuluttua lääkkeen annosta ja ovat suurimmillaan 4–6 vuorokauden kuluttua. Vastalääke tulee antaa ensi tilassa (ks. kohta 4.9).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Parasetamoli voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita. Potilaille on kerrottava vakavien ihoreaktioiden merkeistä, ja lääkkeen käyttö on keskeytettävä välittömästi, jos ihottumaa tai mitä tahansa muita yliherkkyyden merkkejä ilmenee.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Parasetamolien käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- heptosellulaarinen vajaatoiminta, Gilbertin oireyhtymä
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- krooninen alkoholismi
- krooninen aliravitsemus (maksan alhainen glutationivarasto)
- nestehukka.
- Potilailla, joilla on geneettinen G6PD-puutos (favismi), hemolyyttisen anemian esiintyminen on mahdollista johtuen parasetamolien annosta aiheutuvasta glutationin allokaation vähenemisestä.

Parasetamolien ja flukloksasilliinin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMAN) riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis, aliravitsemus tai muu glutationivajeen syy (esim. krooninen alkoholismi), samoin kuin käytettäessä parasetamolista enimmäisannoksia päivittäin. Tarkkaa seuranta, mukaan lukien virtsan 5-oksoprolin mittaamista, suositellaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- Probenesidi aiheuttaa parasetamolien puhdistumassa lähes 2-kertaisen pienenemisen estämällä sen konjugoitumisen glukuronihapon kanssa. Parasetamoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään samanaikaisesti probenesidin kanssa.
- Salisyylimidi voi pidentää parasetamolien eliminaation puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$).
- Entsyymejä indusoivien aineiden samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta (ks. kohta 4.9).
- Parasetamolien (4 g/vrk vähintään 4 vrk ajan) ja suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vähäisiä INR-arvojen muutoksia. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja on seurattava normaalia tiheämmin yhteiskäytön aikana ja vielä 1 viikon ajan parasetamolihoidon päättymisen jälkeen.
- On syytä varovaisuuteen, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, sillä samanaikaiseen käyttöön on liittynyt suurentuneesta anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia etenkin niillä potilailla, joilla on riskitekijöitä. (Ks. kohta 4.4.)

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Parasetamolin antamisesta laskimoon on niukasti kliinistä kokemusta.

Eläimillä ei ole tehty lisääntymistutkimuksia parasetamolin laskimoon annettavalla muodolla.

Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa suun kautta toteutetusta hoidosta ei kuitenkaan viittaa epämuodostumien aiheutumiseen eikä toksisuuteen sikiölle/vastasyntyneelle. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Kliinisesti tarvittaessa parasetamolia voidaan käyttää raskauden aikana; sitä olisi kuitenkin käytettävä pienimmällä vaikuttavalla annoksella ja lyhimmän mahdollisen ajan sekä mahdollisimman harvoin.

Imetys:

Suun kautta otettu parasetamoli erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Rintaruokittuihin imeväisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu.

Tätä lääkevalmistetta voi siis käyttää imetysaikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten kaikilla parasetamolia sisältävillä lääkkeillä haittavaikutukset ovat joko harvinaisia ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinaisia ($< 1/10\ 000$), ja ne on kuvattu alla:

Elinjärjestelmä	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus	Yliherkkyysoireet
Verisuonisto	Hypotensio	
Maksa ja sappi	Kohonneet maksan transaminaasiarvot	
Veri ja imukudos		Trombosytopenia Leukopenia Neutropenia

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisesti pistoskohdan haittavaikutuksia (kipua ja kirvelyä).

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu yliherkkyysoireita, jotka vaihtelevat tavallisesta ihottumasta tai nokkosihottumasta anafylaktiseen sokkiin ja vaativat hoidon keskeyttämistä.

Eryteemaa, punastelua, kutinaa ja takykardiaa on ilmoitettu.

Vakavia ihoreaktioita on ilmoitettu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyy maksavaurion vaara (kuten äkillinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti), erityisesti iäkkäillä henkilöillä, pikkulapsilla ja potilailla, joilla on maksasairaus sekä kroonisesta alkoholismista tai kroonisesta aliravitsemustilasta kärsivillä potilailla ja entsyymi-induktoreita saavilla potilailla. Näissä tapauksissa yliannos voi johtaa kuolemaan.

- Oireet ilmenevät yleensä ensimmäisen vuorokauden aikana ja niihin kuuluvat: pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakipu. Yliannostus, aikuisilla yli 7,5 g parasetamolia kerta-annoksena tai lapsilla 140 mg painokiloa kohti kerta-annoksena aiheuttaa maksasolujen hajoamista, joka voi johtaa täydelliseen ja korjautumattomaan nekroosiin, ja sen seurauksena maksasolujen vajaatoimintaan, metaboliseen asidoosiin ja enkefalopatiaan, joka voi johtaa koomaan ja kuolemaan. Samanaikaisesti on todettu maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) sekä laktaattidehydrogenaasi- ja bilirubiiniarvojen suurenemista ja protrombiiniarvon pienenemistä, joka voi ilmaantua 12–48 tunnin kuluttua annoksesta.

Maksavaurion kliiniset oireet ovat yleensä havaittavissa kahden vuorokauden kuluttua, ja ne ovat enimmillään 4–6 vuorokauden kuluttua.

Hätätoimenpiteet

- Välitön sairaalahoito.
- Ennen hoidon aloittamista otetaan putkellinen verta plasman parasetamolipitoisuuden määrittämiseksi mahdollisimman pian yliannoksen ottamisen jälkeen.
- Hoitoon kuuluu vastalääkkeen, N-asetyylikysteïinin (NAC), antaminen laskimoon tai suun kautta, jos mahdollista, ennen kuin 10 tuntia on kulunut. NAC voi kuitenkin suojata jonkin verran vaikka 10 tuntia olisi jo kulunut, mutta tällöin hoitoa pitkitetään.
- Oireenmukainen hoito.
- Maksakokeet on tehtävä hoidon alussa ja toistettava vuorokauden välein. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasit palautuvat normaaleiksi viikon tai kahden kuluessa, ja maksan toiminta palautuu ennalleen. Erittäin vaikeissa tapauksissa maksansiirto voi kuitenkin olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BE01

Vaikutusmekanismi

Parasetamolin täsmällistä analgeettista ja antipyreettistä mekanismia ei ole vielä selvitetty; siihen voi liittyä sekä keskushermostollisia että ääreisvaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kivunlievitys alkaa 5–10 minuutin kuluessa Paracetamolinnannon aloittamisesta. Kipua lievittävä vaikutus saavuttaa huipunsa tunnin kuluttua ja vaikutus kestää yleensä 4–6 tuntia.

Paracetamoli alentaa kuumetta 30 minuutin kuluessa annon aloittamisesta, ja kuumetta alentava vaikutus kestää vähintään 6 tuntia.

5.2 Farmakokineetiikka

Aikuiset

Imeytyminen:

Parasetamolin farmakokineetiikka on lineaarinen kerta-annoksen jälkeen 2 grammaan asti ja toistuvanannon jälkeen 24 tunnin ajan.

Parasetamolin biologinen hyötyosuus 500 mg:n ja 1 g:n parasetamoli-infuusion jälkeen on samankaltainen kuin 1 g:n ja 2 g:n propasetamoli-infuusion (vastaa 500 mg ja 1 g parasetamolia) jälkeen. Parasetamolin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) 15 minuuttia kestäväns laskimoinfuusion lopussa on noin 15 mikrog/ml annettaessa 500 mg parasetamolia ja noin 30 mikrog/ml annettaessa 1 g parasetamolia.

Jakautuminen:

Parasetamolin jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

Parasetamoli ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Aivo-selkäydinnesteestä mitattiin merkitseviä parasetamolipitoisuuksia (noin 1,5 mikrog/ml) 20 minuutin kuluttua 1 g:n parasetamoli-infuusiosta.

Biotransformaatio:

Parasetamoli metaboloituu suurimmaksi osaksi maksassa pääasiassa kahta reittiä: glukuronihappokonjugaation ja rikkihappokonjugaation kautta. Jälkimmäinen reitti kyllästyy nopeasti, jos käytetään hoitoannosta suurempia annoksia. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450 -entsyymin välityksellä reaktiiviseksi välituotteeksi (N-asetyylibentsokinoni-imiini), jonka pelkistynyt glutationi detoksifoi nopeasti normaaleissa käyttöolosuhteissa ja joka eliminoituu virtsaan konjugoiduttuaan kysteiniin ja merkaptuurihapon kanssa. Massiivinen yliannos kuitenkin lisää tämän toksisen metaboliitin määrää.

Eliminaatio:

Parasetamolin metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. 90 % annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa, pääasiassa glukuronidi- (60–80 %) ja sulfaattikonjugaatteina (20–30 %). Alle 5 % eliminoituu muuttumattomana. Puoliintumisaika plasmassa on 2,7 tuntia ja kokonaispuhdistuma on 18 l/h.

Vastasyntyneet, imeväiset ja lapset

Parasetamolin farmakokineettiset parametrit ovat imeväisillä ja lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla lukuun ottamatta puoliintumisaikaa plasmassa, joka on hieman lyhyempi (1,5–2 tuntia) kuin aikuisilla. Vastasyntyneillä puoliintumisaika plasmassa on pitempi kuin imeväisillä, eli noin 3,5 tuntia. Erittyvien glukuronidikonjugaattien määrä on vastasyntyneillä, imeväisillä ja enintään 10-vuotiailla lapsilla merkitsevästi pienempi ja sulfaattikonjugaattien määrä suurempi kuin aikuisilla.

*Taulukko. Taulukossa esitetään iän mukaiset farmakokineettiset arvot (standardoitu puhdistuma, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 kg^{-1}$)).*

Ikä	Paino (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 kg^{-1}$)
40 viikkoa (PCA)	3,3	5,9

3 kuukautta (PNA)	6	8,8
6 kuukautta (PNA)	7,5	11,1
1 vuosi (PNA)	10	13,6
2 vuotta (PNA)	12	15,6
5 vuotta (PNA)	20	16,3
8 vuotta (PNA)	25	16,3

*CL_{std} on perusjoukosta laskettu puhdistuman CL estimaatti

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Parasetamolin eliminoituminen viivästyy hieman vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min), ja eliminaation puoliintumisaika on 2–5,3 tuntia. Glukuronidi- ja sulfaattikonjugaattien eliminaationopeus on 3 kertaa hitaampi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Siksi on suositeltavaa pidentää antoväli vähintään 6 tuntiin annettaessa parasetamolia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Iäkkäät

Parasetamolin farmakokinetiikka ja metabolia eivät muutu iäkkäillä henkilöillä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä potilasryhmässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille toisaalla valmisteyhteenvedossa mainittujen haittojen lisäksi.

Rotalla ja kaniinilla tehdyissä tutkimuksissa parasetamolin paikallinen siedettävyyttä osoittautui hyväksi. Viivästyneen kosketusallergian puuttuminen testattiin marsuilla.

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-kysteinihydrokloridimonohydraatti (E920)

Dinatriumfosfaatti (E339)

Suolahappo (pH:n säätöön) (E507)

Mannitoli (E421)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E524)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei avaamistapa estä mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Valmiste on käytettävä välittömästi suojaussin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytettävä suojaussissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

100 ml liuosta 100 ml:n muovisessa polyeteeni/polyamidi/polypropeenipussissa (Viaflo), joissa on yksi polyeteenistä valmistettu näennäisporrtti (ei käytettävissä) ja yksi polyeteenistä valmistettu antoporrtti ja joka on pakattu läpinäkyvään/foliopussiin.

Pakkausko: 40 pussin pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37975

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Baxter Viaflo 10 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg paracetamol.

Varje 100 ml påse innehåller 1000 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar, färglös till svagt gulaktig utan synliga partiklar.

pH: 5,0–6,5

Osmolalitet 270 till 310 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol Baxter Viaflo är avsedd för korttidsbehandling av måttlig smärta, särskilt efter kirurgi, och för korttidsbehandling av feber, när intravenös administrering är kliniskt motiverad för att snabbt behandla smärta eller feber och/eller när andra administreringsvägar inte är möjliga.

Detta läkemedel är avsedd för vuxna, ungdomar och barn som väger mer än 33 kg.

4.2 Dosering och administreringssätt

Intravenös användning.

Användning av detta läkemedel är begränsad till vuxna, ungdomar och barn som väger mer än 33 kg.

Dosering:

Dosering baserad på patientvikt (se doseringstabellen nedan)

Patientens vikt	Dos per administrerings-tillfälle	Volym per administrerings-tillfälle	Maximal volym av Paracetamol Baxter Viaflo per administreringstillfälle baserat på gruppens övre viktgräns (ml)**	Maximal daglig dos*
> 33 kg till ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, utan att överskrida 3 g
> 50 kg med ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g

> 50 kg utan ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g
--	-----	--------	--------	-----

* **Maximal daglig dos:** Den maximala dygnsdosen som anges i tabellen ovan gäller för patienter som inte får några andra läkemedel som innehåller paracetamol. Dosen ska justeras till patienter som får andra läkemedel som innehåller paracetamol.

** Patienter som väger mindre kräver mindre volymer.

Intervallet mellan varje administrering måste vara minst 4 timmar. Högst 4 doser får ges under 24 timmar.

Det kortaste intervallet mellan varje administrering för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion måste vara minst 6 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska det kortaste intervallet mellan varje administrering ändras enligt följande schema:

Kreatininclearance	Doseringsintervall
≥50 ml/min	4 timmar
10–50 ml/min	6 timmar
<10 ml/min	8 timmar

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med kronisk eller kompenserad aktiv leversjukdom, hepatocellulär insufficiens, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation), dehydrering, Gilberts sjukdom, som väger under 50 kg: den maximala dagliga dosen får inte överskrida 3 g (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Vanligtvis krävs ingen dosjustering för geriatriska patienter.

Administreringsätt:

Var uppmärksam vid förskrivning och administrering av detta läkemedel för att undvika doseringsfel på grund av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan leda till oavsiktlig överdosering som kan bli fatal. Se noga till att korrekt dos kommuniceras och mäts upp. Vid skrivna ordinationer ska både den totala dosen i mg och den totala dosen i volym inkluderas.

Paracetamollösningen administreras som intravenös infusion under 15 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot propacetamolhydroklorid (prodrug till paracetamol)
- Vid fall av svår hepatocellulär insufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

RISK FÖR MEDICINERINGSFEL

Var uppmärksam för att undvika doseringsfel på grund av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan leda till oavsiktlig överdosering och död (se avsnitt 4.2).

Det rekommenderas att en lämplig analgetisk oral behandling används så snart denna administreringsväg är möjlig.

Kontrollera att övriga administrerade läkemedel varken innehåller paracetamol eller propacetamol för att undvika risk för överdosering.

Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska symtom och tecken på leverskada (bland annat fulminant hepatit, leversvikt, kolestatisk hepatit, cytolytisk hepatit) ses vanligen först efter två dagars läkemedelsadministrering och kulmen ses vanligen efter 4–6 dagar. Behandling med antidot ska ges så snart som möjligt (se avsnitt 4.9).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per påse, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Paracetamol kan orsaka allvarliga hudreaktioner. Patienter ska informeras om tecken på allvarliga hudreaktioner och användning av läkemedlet ska avbrytas vid första uppkomst av hudutslag eller något annat tecken på överkänslighet.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Paracetamol ska användas med försiktighet vid följande tillstånd:

- hepatocellulär insufficiens, Gilberts sjukdom
- kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- kronisk alkoholism
- kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation)
- dehydrering
- hos patienter med en genetiskt orsakad G-6-PD-brist (favism) kan hemolytisk anemi orsakad av en reducerad allokering av glutation uppkomma efter administrering av paracetamol.

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- Probenecid halverar nästan clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. En minskning av paracetamoldosen ska övervägas vid samtidig behandling med probenecid.
- Salicylamid kan förlänga halveringstiden för eliminering av paracetamol.
- Försiktighet ska iakttas vid samtidigt intag av enzyminducerande substanser (se avsnitt 4.9).
- Samtidig användning av paracetamol (4 g per dag i minst 4 dagar) och orala antikoagulantia kan leda till mindre förändringar av INR-värdena. I detta fall ska ökad övervakning av INR-värdena

ske under perioden med samtidig användning samt under 1 vecka efter utsättande av behandlingen med paracetamol.

- Försiktighet bör iakttagas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4.)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Den kliniska erfarenheten av intravenös administrering av paracetamol är begränsad.

Reproduktionsstudier med den intravenösa formen av paracetamol har inte utförts på djur.

En stor mängd data från oral användning hos gravida kvinnor tyder dock inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fostertoxicitet/neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol *in utero* visar inte konklusiva resultat. Om det är kliniskt nödvändigt kan paracetamol användas under graviditet. Det ska dock användas med lägsta möjliga effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning:

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjölken i små mängder. Inga biverkningar har rapporterats hos ammande spädbarn.

Detta läkemedel kan därför användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Som för alla produkter som innehåller paracetamol är biverkningar sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). De beskrivs nedan:

Organsystem	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla	Överkänslighetsreaktion
Blodkärl	Hypotoni	
Lever och gallvägar	Förhöjda nivåer av levertransaminaser	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni Leukopeni Neutropeni

Frekventa biverkningar vid injektionsstället har rapporterats under kliniska prövningar (smärta och en brännande känsla).

Mycket sällsynta fall av överkänslighetsreaktioner som varierar från lindriga hudutslag eller urtikaria till anafylaktisk chock har rapporterats och kräver att behandlingen avbryts.

Fall av erytem, vallningar, klåda och takykardi har rapporterats.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns risk för leverskada (bland annat fulminant hepatit, leversvikt, kolestatisk hepatit, cytolytisk hepatit), speciellt hos äldre, små barn, patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism, hos patienter med kronisk undernäring och hos patienter som får enzyminducerande läkemedel. Överdoser kan i dessa fall vara livshotande.

- Symtom uppkommer vanligen inom de första 24 timmarna och innefattar: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärter. Överdoser med 7,5 g paracetamol eller mer som en enkeldos till vuxna, och 140 mg/kg kroppsvikt som en enkeldos till barn, orsakar levercytolys, vilket sannolikt medför en fullständig och irreversibel nekros som resulterar i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidos och encefalopati, vilket kan leda till koma och död. Samtidigt ses ökade nivåer av levertransaminaser (AST, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin tillsammans med minskade protrombinnivåer, vilket kan uppträda 12 till 48 timmar efter administrering.

Kliniska symtom på leverskada börjar vanligen märkas efter två dagar och når maximal styrka efter 4 till 6 dagar.

Åtgärder i akutsituationer

- Omedelbar inläggning på sjukhus.
- Innan behandling påbörjas tas så fort som möjligt efter en överdos ett rör med blod för bestämning av paracetamolkoncentrationen i plasma.
- Behandlingen innefattar administrering av antidoten N-acetylcystein (NAC) som ges intravenöst eller oralt, om möjligt inom 10 timmar. N-acetylcystein kan dock i någon mån skydda även efter 10 timmar, men i dessa fall ges förlängd behandling.
- Symtomatisk behandling.
- Levertester måste utföras i början av behandlingen och upprepas var 24:e timme. I de flesta fall återgår levertransaminaserna till normal nivå inom en till två veckor med fullständigt återställd leverfunktion. I mycket allvarliga fall kan dock levertransplantation bli nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: andra analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BE01

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen för de analgetiska och antipyretiska egenskaperna hos paracetamol har ännu inte fastställts. Den kan innefatta central och perifer verkan.

Farmakodynamisk effekt

Paracetamol ger smärtlindring inom 5 till 10 minuter efter administreringsstart. Maximal analgetisk effekt uppnås efter 1 timme och effekten kvarstår vanligtvis 4 till 6 timmar.

Paracetamol ger febernedsättning inom 30 minuter efter administreringsstart och den antipyretiska effekten kvarstår minst 6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna

Absorption:

Farmakokinetiken hos paracetamol är linjär efter en enkeldos på upp till 2 g samt efter upprepad administrering under 24 timmar.

Biotillgängligheten av paracetamol efter en infusion av 500 mg och 1 g paracetamol liknar den som observeras efter en infusion av 1 g och 2 g propacetamol (motsvarar 500 mg respektive 1 g paracetamol). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av paracetamol som observeras i slutet av en 15 minuters intravenös infusion av 500 mg och 1 g paracetamol är cirka 15 mikrogram/ml respektive 30 mikrogram/ml.

Distribution:

Distributionsvolymen för paracetamol är cirka 1 l/kg.

Paracetamol är inte bundet till plasmaproteiner i någon större utsträckning.

Efter infusion av 1 g paracetamol observerades signifikanta koncentrationer av paracetamol (cirka 1,5 mikrogram/ml) i cerebrospinalvätskan från och med 20 minuter efter infusionen.

Metabolism:

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två huvudvägar: konjugering med glukuronsyra och konjugering med svavelsyra. Den sistnämnda vägen blir snabbt mättad vid doser som överskrider den terapeutiska dosen. En liten del (mindre än 4 %) metaboliseras av cytokrom P450 till ett reaktivt intermediat (N-acetylbensokinonimin) som under normala användningsförhållanden snabbt detoxifieras av reducerat glutation och utsöndras i urinen efter konjugering med cystein och merkaptursyra. Vid en kraftig överdosering ökar dock mängden av denna toxiska metabolit.

Eliminering:

Metaboliterna av paracetamol utsöndras huvudsakligen i urinen. 90 % av den administrerade dosen utsöndras inom 24 timmar, främst som glukuronidkonjugat (60–80 %) och sulfatkonjugat (20–30 %). Mindre än 5 % elimineras oförändrat. Halveringstiden i plasma är 2,7 timmar och total kroppsclearance är 18 l/timme.

Nyfödda, spädbarn och barn

De farmakokinetiska parametrarna för paracetamol som observeras hos spädbarn och barn liknar de som observeras hos vuxna, med undantag för halveringstiden i plasma som är något kortare (1,5 till 2 timmar) än hos vuxna. Hos nyfödda är halveringstiden i plasma längre än hos spädbarn, dvs.

cirka 3,5 timmar. Nyfödda, spädbarn och barn upp till 10 år utsöndrar betydligt mindre glukuronidkonjugat och mer sulfatkonjugat än vuxna.

Tabell. Åldersrelaterade farmakokinetiska värden (standardiserad clearance, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$) visas nedan.

Ålder	Vikt (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 veckors postkonceptionell ålder	3,3	5,9
3 månaders postnatal ålder	6	8,8
6 månaders postnatal ålder	7,5	11,1
1 års postnatal ålder	10	13,6
2 års postnatal ålder	12	15,6
5 års postnatal ålder	20	16,3
8 års postnatal ålder	25	16,3

* CL_{std} är populationsestimat för CL

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) är elimineringen av paracetamol något fördröjd med en elimineringshalveringstid som varierar från 2 till 5,3 timmar. Hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion är elimineringsstiden för glukuronid- och sulfatkonjugat 3 gånger längre än hos friska personer. Det rekommenderas därför att det kortaste intervallet mellan varje administrering ökas till 6 timmar när paracetamol ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt).

Äldre

Farmakokinetiken och metabolismen för paracetamol är inte förändrad hos äldre personer. Ingen dosjustering är nödvändig för denna population.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visade inte några särskilda risker för människa utöver den information som finns i andra avsnitt av produktresumén.

Studier av lokal tolerans av paracetamol hos råtta och kanin visade god tolerans. Frånvaro av fördröjd kontaktöverkänslighet har testats på marsvin.

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-cysteinhydrokloridmonohydrat (E920)

Dinatriumfosfat (E339)

Saltsyra (för pH-justering) (E507)

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (för pH-justering) (E524)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

I mikrobiologiskt hänseende, såvida inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Efter att ytterförpackningen har öppnats måste produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i ytterpåsen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml lösning i 100 ml polyeten-/polyamid-/polypropen (Viaflo)-plastpåse, som tillhandahålls med en oanvändbar falsk administreringsport (attrapp) av polyeten och en administreringsport av polyeten och förpackad i klar/folierad skyddspåse.

Förpackningsstorlek: förpackning med 40 påsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering ska produkten inspekteras visuellt med avseende på eventuella partiklar och missfärgning. Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37975

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.05.2022