

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol B. Braun 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää 10 mg parasetamolia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 100 mg parasetamolia.

Yksi 50 ml:n pullo sisältää 500 mg parasetamolia.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 1000 mg parasetamolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai hieman vaaleanpunaiseen/oranssiin vivahtava. Havainto väristä saattaa vaihdella.

Teoreettinen osmolariteetti 305 mOsm/l
pH 4,5–5,5

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paracetamol B. Braun on tarkoitettu

- kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon, erityisesti leikkauksen jälkeen
- kuumeen lyhytaikaiseen hoitoon

kun laskimoon anto on kliinisesti perusteltua kivun tai kuumeen hoitamiseksi kiireellisesti ja/tai kun muiden antoreittien käyttö ei ole mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

100 ml:n pullo on tarkoitettu vain aikuisten, nuorten ja yli 33 kg painavien lasten hoitoon.

50 ml:n pullo on tarkoitettu vain yli 10 kg ja enintään 33 kg painavien leikki-ikäisten ja lasten hoitoon.

10 ml:n ampulli on tarkoitettu vain enintään 10 kg painavien täysiaikaisten vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja leikki-ikäisten hoitoon.

Annostus

Käytettävä annos ja pullon koko riippuvat yksinomaan potilaan painosta. Annettava tilavuus ei saa olla suurempi kuin määritetty annos. Valmiste on tarvittaessa laimennettava sopivalla infuusionesteellä haluttuun tilavuuteen ennen antoa (ks. kohta 6.6) tai on käytettävä infuusiopumppua.

Potilaan painonmukainen annostelu (taulukko alla).

10 ml:n ampulli				
Potilaan paino	Annos	Annos-tilavuus	Paracetamol B. Braun -valmisteen maksimitilavuus (10 mg/ml) kertaannosta kohti perustuen kunkin painoryhmän ylärajaan (ml)***	Enimmäisvuorokausiannos**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg

50 ml:n pullo				
Potilaan paino	Annos	Annos-tilavuus	Paracetamol B. Braun -valmisteen maksimitilavuus (10 mg/ml) kertaannosta kohti perustuen kunkin painoryhmän ylärajaan (ml)***	Enimmäisvuorokausiannos**
> 10 kg - ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg ei yli 2 g

100 ml:n pullo				
Potilaan paino	Annos	Annos-tilavuus	Paracetamol B. Braun -valmisteen maksimitilavuus (10 mg/ml) kertaannosta kohti perustuen kunkin painoryhmän ylärajaan (ml)***	Enimmäisvuorokausiannos**
> 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 maksatoksiisuudelle	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg jos ei muita riskitekijöitä maksatoksiisuudelle	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Vastasyntyneet keskoset:

Tietoja valmisteen turvallisuudesta ja tehosta vastasyntyneiden keskosien hoidossa ei ole (ks. myös kohta 5.2).

**Enimmäisvuorokausiannos:

Yllä olevassa taulukossa mainittu enimmäisvuorokausiannos koskee potilaita, jotka eivät saa muita parasetamolia sisältäviä lääkevalmisteita. Annos tulee sovittaa ottaen huomioon muut parasetamolia sisältävät lääkevalmisteet.

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

Annosteluvälin on oltava vähintään 4 tuntia.

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

Ei saa ylittää 4 annosta 24 tunnin aikana.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta:

Kun parasetamolia annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), on suositeltavaa pienentää annosta ja pidentää antoväliä vähintään 6 tuntiin (ks. kohta 5.2).

Hepatosellulaarista vajaatoimintaa, kroonista alkoholismia, kroonista aliravitsemusta (vähäiset maksan glutationivarastot) sairastavat ja elimistön kuivumisesta kärsivät aikuiset potilaat: Enimmäisvuorokausiannos on 3 g, jota ei saa ylittää (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Paracetamol B. Braun -valmistetta 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. On varmistettava, että annos mitataan ja annostellaan oikein.

Laskimoon.

Parasetamoliliuos annetaan 15 minuutin infuusiona laskimoon.

Potilaan paino ≤ 10 kg:

- Annosteltava määrä on otettava pois ampullista ja laimennettava yhteen kymmenesosaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella tai näiden liuosten yhdistelmällä (yksi osa Paracetamol B. Braun -valmistetta yhdeksään osaan liuotinta). Liuos annostellaan 15 minuutin infuusiona. Ks. myös kohta 6.6.
- Sopivan annoksen mittaamiseen suhteessa lapsen painoon ja haluttuun tilavuuteen pitää käyttää 5 tai 10 ml:n ruiskua. Kuitenkaan annosta kohti ei saa milloinkaan ylittää 7,5 ml tilavuutta.
- Käyttäjän tulee tarkistaa tuotetiedot annostelusuosituksista.

Paracetamol B. Braun voidaan laimentaa yhteen kymmenesosaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella tai näiden liuosten yhdistelmällä (yksi osa Paracetamol B. Braun -valmistetta yhdeksään osaan liuotinta). Laimennettu liuos on tällöin otettava käyttöön tunnin kuluessa valmistamisesta (infuusioaika mukaan luettuna).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta, väritöntä tai hieman vaaleanpunaiseen/oranssiin vivahtavaa ja jos pakkaus ja sen suljin ovat ehjiä.

Käytettäessä infuusioliuoksia, joiden pakkauksessa on ilmatilaa, on muistettava, että infuusion tarkka valvonta on tarpeen erityisesti infuusion loppuvaiheessa, antoreitistä riippumatta.

Tarkka valvonta infuusion loppuvaiheessa koskee erityisesti keskuslaskimoon annettavia infuusioita, ilmaembolian välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys parasetamolille, propasetamolihydrokloridille (parasetamolin aihiolääke) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hepatosellulaarinen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT VAROTOIMET

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

Parasetamolia ei suositella pitkäaikaiseen tai usein toistuvaan käyttöön. On suositeltavaa käyttää sopivaa suun kautta otettavaa kipulääkitystä heti, kun tämä antoreitti on mahdollinen.

Yliannostusriskin välttämiseksi on tarkistettava, etteivät muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet sisällä parasetamolia eivätkä propasetamolia. Annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.2).

Suositusannoksia suurempien annosten käyttöön liittyy hyvin vakavan maksavaurion riski. Maksavaurion (mukaan lukien vaikeaoireinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti) kliiniset merkit ja oireet ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisen kerran kahden vuorokauden kuluttua lääkkeen annosta ja ovat yleensä voimakkaimmillaan 4–6 vuorokauden kuluttua. Vastalääkehoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista (ks. kohta 4.9).

Parasetamolia on käytettävä varoen seuraavissa tapauksissa:

- hepatosellulaarinen vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2))
- krooninen alkoholismi
- krooninen aliravitsemus (vähäiset maksan glutationivarastot)
- elimistön kuivuminen
- synnynnäisestä G-6-PD:n puutoksesta (favismista) kärsivillä potilailla saattaa esiintyä hemolyyttistä anemiasa parasetamolin antoa seuraavasta glutationipitoisuuden laskusta johtuen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia yhdessä ampullissa tai pullossa eli valmiste on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- **Probenesidi** pienentää parasetamolin puhdistumaa lähes kaksinkertaisesti estämällä sen konjugoitumisen glukuronihapon kanssa. Parasetamoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään samanaikaisesti probenesidin kanssa.
- **Salisyylamidit** saattaa pienentää parasetamolin eliminaation puoliintumisaikaa.
- Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti **entsyymejä ja indusoivia aineita** (ks. kohta 4.9).
- Parasetamolin (4 000 mg/vrk vähintään 4 vrk ajan) ja **suun kautta otettavien antikoagulanttien** samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa vähäisiä INR-arvojen muutoksia. Tällöin INR-arvoja on seurattava tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana ja vielä 1 viikon ajan parasetamolihoidon päättymisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa ei 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 otettuna parasetamolia erittyy äidinmaitoon pieniä määriä. Imeväisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Imettävät äidit voivat siis käyttää Paracetamol B. Braun -valmistetta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten kaikilla parasetamolivalmisteilla, haittavaikutukset ovat harvinaisia ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinaisia ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on kuvattu alla:

Elinjärjestelmä	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Veri ja imukudos</i>		Trombosytopenia, Leukopenia, Neutropenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyysoireet (1)	
<i>Sydän</i>			Takykardia (2)
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio		Punastelu (2)
<i>Maksa ja sappi</i>	Maksan transaminaasiarvojen nousu		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Vakavat ihoreaktiot (3)	Kutina (2) Ihon punoitus (2)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Huonovointisuus		

- (1) Hyvin harvinaisia yliherkkyysoireita tavallisesta ihottumasta tai nokkosihottumasta anafylaktiseen sokkiin on raportoitu ja ne vaativat hoidon lopettamista.
- (2) Yksittäisiä tapauksia.
- (3) Hyvin harvinaisia vakavia ihoreaktioita on raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa on yleisesti raportoitu haittavaikutuksia injektion antopaikassa (kipua ja kuumotusta).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Oireet

Maksavaurion riski on olemassa (mukaan lukien vaikeaoireinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyytinen hepatiitti) erityisesti iäkkäillä potilailla, pikkulapsilla, maksasairauden, kroonisen alkoholismien ja kroonisen aliravitsemustilan yhteydessä sekä entsyymejä indusoivia lääkkeitä saavilla potilailla. Näissä tapauksissa yliannos voi johtaa kuolemaan.

Oireet ilmaantuvat yleensä ensimmäisen vuorokauden aikana ja niitä ovat pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakivut. Parasetamolin yliannostustapauksissa on aina ryhdyttävä välittömiin ensiaputoimiin, vaikka oireita olisikaan.

Yliannostus (aikuisilla $\geq 7,5$ g parasetamolia kerta-annoksena tai lapsilla 140 mg/kg kerta-annoksena) aiheuttaa maksasolujen hajoamista, joka todennäköisesti johtaa täydelliseen ja korjaantumattomaan nekroosiin, ja sen seurauksena hepatosellulaariseen vajaatoimintaan, metaboliseen asidoosiin ja enkefalopatiaan, joka puolestaan saattaa johtaa koomaan ja kuolemaan. Samanaikaisesti havaitaan maksan transaminaasien (ASAT, ALAT) sekä laktaattidehydrogenaasien ja bilirubiinin lisääntymistä ja protrombiinipitoisuuden pienenemistä. Nämä voivat ilmentyä 12–48 tunnin kuluttua yliannoksesta. Maksavaurion kliiniset oireet ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisen kerran kahden vuorokauden kuluttua ja ovat voimakkaimmillaan 4–6 vuorokauden kuluttua yliannoksesta.

Hoito

Potilas on viipymättä toimitettava sairaalahoitoon.

Ennen hoidon aloittamista ja mahdollisimman pian yliannoksen ottamisen jälkeen otetaan verinäyte plasman parasetamolipitoisuuden määrittämiseksi.

Hoitoon kuuluu vastalääkkeen, N-asetyylikysteiinin (NAC), anto laskimoon tai suun kautta, mikäli mahdollista, ennen kuin 10 tuntia on kulunut yliannoksen ottamisesta. NAC voi kuitenkin suojata jonkin verran vielä 10 tunnin jälkeenkin, mutta tällöin annettavaa 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; anilidit, ATC-koodi: N02BE01

Vaikutusmekanismi

Parasetamolin analgeettista ja antipyreettistä vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty, mutta siihen voi liittyä sekä keskushermostollisia että ääreisvaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kipu alkaa lievittyä 5–10 minuutin kuluessa Paracetamol B. Braun -valmisteen annostelusta. Kipua lievittävä vaikutus saavuttaa huippunsa tunnin kuluttua ja kestää yleensä 4–6 tuntia.

Paracetamol B. Braun alentaa kuumetta 30 minuutin kuluessa annostelusta, ja sen kuumetta alentava vaikutus kestää vähintään 6 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuiset

Imeytyminen:

Parasetamolin farmakokinetiikka on lineaarinen kerta-annoksen jälkeen 2 grammaan asti ja toistuvan annon jälkeen 24 tunnin ajan.

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

Jakautuminen:

Parasetamolin jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

Parasetamoli ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin.

1 g:n parasetamoli-infuusion jälkeen aivo-selkäydinnesteestä mitattiin merkitseviä parasetamolipitoisuuksia (noin 1,5 mikrog/ml) 20 minuutin kohdalla ja sen jälkeen.

Biotransformaatio:

Parasetamoli metaboloituu ensisijaisesti maksassa kahden tärkeimmän metaboliareitin, glukuronihappokongugaation ja rikkihappokongugaation, kautta. Jälkimmäinen reitti saturoituu nopeasti hoitoannoksia suuremmilla annoksilla. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450-entsyymien välityksellä reaktiiviseksi välituotteeksi (N-asetyylibentsokinoni-imiiniksi), jonka pelkistynyt glutationi detoksifioi nopeasti normaaleissa käyttöolosuhteissa ja joka eliminoiduu virtsaan konjugoiduttuaan kysteiniin ja merkaptuurihapon kanssa. Massiivinen yliannostus kuitenkin lisää tämän toksisen metaboliitin määrää.

Eliminaatio:

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

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja lapset

Parasetamolin farmakokineettiset parametrit ovat imeväisikäisillä 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 imeväisikäisillä, eli noin 3,5 tuntia. Erittäviin glukuronidikonjugaattien määrä on vastasyntyneillä, imeväisikäisillä ja enintään 10-vuotiailla lapsilla merkittävästi pienempi ja sulfaattikonjugaattien määrä suurempi kuin aikuisilla.

Taulukko: Iän mukaiset farmakokineettiset arvot (standardoitu puhdistuma, $*CL_{std}/F_{oral} \times (l \times h^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$)

Ikä	Paino (kg)	$CL_{std}/F_{oraal.} (l \times h^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$
40 viikkoa hedelmöityksestä	3,3	5,9
3 kk syntymän jälkeen	6	8,8
6 kk syntymän jälkeen	7,5	11,1
1 vuosi syntymän jälkeen	10	13,6
2 vuotta syntymän jälkeen	12	15,6
5 vuotta syntymän jälkeen	20	16,3
8 vuotta syntymän jälkeen	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, joiden munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät toisaalla valmisteyhteenvedossa mainittujen haittojen lisäksi viittaa muuhun erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa parasetamolin paikallinen siedettävyyden osoittautui hyväksi. Viivästyneen kosketusallergian puuttumista on testattu marsuilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumsitraattidihydraatti
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Paracetamol B. Braun -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus
2 vuotta.

Avaamisen jälkeen
Infuusio tulisi aloittaa välittömästi sen jälkeen, kun pakkaus on kiinnitetty antolaitteeseen.

Laimennettu lääkevalmiste
Kohdassa 6.6 mainittujen liuosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 48 tuntia (infuusioaika mukaan luettuna) 23 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöönottoa edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

LDPE-pullot; sisältö: 50 ml, 100 ml
LDPE-ampullit; sisältö: 10 ml

Pakkauskoot: 20 x 10 ml, 10 x 50 ml, 10 x 100 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Paracetamol B. Braun voidaan laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioionesteellä tai näiden liuosten yhdistelmällä enintään 1/10 pitoisuuteen. Ks. myös kohta 4.2. Laimennetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. kohta 6.3.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG,
34209 Melsungen, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29564

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.6.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.04.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol B. Braun 10 mg/ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg paracetamol.

En 10 ml-ampull innehåller 100 mg paracetamol.

En 50 ml-flaska innehåller 500 mg paracetamol.

En 100 ml-flaska innehåller 1000 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och färglös eller svagt rosa- till orangefärgad. Uppfattningen om färgen kan variera.

Teoretisk osmolaritet 305 mOsm/l

pH 4,5–5,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol B. Braun är indicerat för:

- korttidsbehandling av måttlig smärta, särskilt efter kirurgi,
- korttidsbehandling av feber,

när intravenös tillförsel är kliniskt motiverad för att snabbt behandla smärta eller hypertermi och/eller när andra administreringsvägar inte är möjliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Flaskan med 100 ml ska endast användas till vuxna, ungdomar och barn som väger mer än 33 kg.

Flaskan med 50 ml ska endast användas till småbarn och barn som väger mer än 10 kg och upp till 33 kg.

Ampullen med 10 ml ska endast användas till fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn som väger upp till 10 kg.

Dosering:

Dosen som ska administreras och storleken på flaskan som ska användas beror uteslutande på patientens vikt. Volymen som ska administreras får inte överskrida den fastställda dosen. Om

tillämpligt måste den önskade volymen spädas i en lämplig infusionsvätska före administrering (se avsnitt 6.6) eller en sprutpump användas.

Dosering baserad på patientvikt (se doseringstabell nedan).

10 ml-ampull				
Patientens vikt	Dos per administrerings-tillfälle	Volym per administrerings-tillfälle	Maximal volym av Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) per administreringstillfälle, baserad på gruppens övre viktgräns (ml)***	Maximal dygnsdos**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg

50 ml-flaska				
Patientens vikt	Dos per administrerings-tillfälle	Volym per administrerings-tillfälle	Maximal volym av Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) per administreringstillfälle, baserad på gruppens övre viktgräns (ml)***	Maximal dygnsdos**
> 10 kg till ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg utan att överskrida 2 g

100 ml-flaska				
Patientens vikt	Dos per administrerings-tillfälle	Volym per administrerings-tillfälle	Maximal volym av Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) per administreringstillfälle, baserad på gruppens övre viktgräns (ml)***	Maximal dygnsdos**
> 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 hepatotoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg utan ytterligare riskfaktorer för hepatotoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*För tidigt födda spädbarn:

Inga data finns tillgängliga avseende säkerhet och effekt för prematura nyfödda (se även avsnitt 5.2).

**Maximal dygnsdos:

Den maximala dygnsdosen som presenteras i ovanstående tabell är för patienter som inte får något annat läkemedel innehållande paracetamol och ska justeras med hänsyn till sådana medel.

***Patienter som väger mindre behöver mindre volymer.

Det kortaste intervallet mellan administreringstillfällena måste vara minst 4 timmar.

Det kortaste intervallet mellan administreringstillfällena hos patienter med allvarlig njurinsufficiens måste vara minst 6 timmar.

Högst 4 doser får ges under 24 timmar.

Allvarlig njurinsufficiens:

När paracetamol ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) rekommenderas en dossänkning och att det kortaste intervallet mellan varje administrering ökas till 6 timmar (se avsnitt 5.2).

Vuxna med hepatocellulär insufficiens, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation), dehydrering:

Maximal dygnsdos får inte överskrida 3 g (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Var noga vid förskrivning och administrering av Paracetamol B. Braun för att undvika feldosering till följd av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml) då detta kan leda till oavsiktlig överdosering och död. Var noga med att säkerställa att den korrekta dosen anges och dispenserar. Vid ordination av Paracetamol B. Braun, inkludera både den totala dosen i milligram och den totala volymen. Var noga med att säkerställa att dosen mäts upp och administreras korrekt.

Intravenös användning.

Paracetamollösningen ges som en intravenös infusion under 15 minuter.

Patienter som väger ≤ 10 kg:

- Volymen som ska administreras ska tas från ampullen och spädas 10 gånger i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller i kombination av dessa lösningar (1 del Paracetamol B. Braun till 9 delar spädningsvätska) för att sedan administreras under 15 minuter. Se även avsnitt 6.6.
- En 5 ml eller 10 ml spruta ska användas för att mäta upp den lämpliga dosen utifrån barnets vikt och den önskade volymen. Volymen som administreras till den här viktgruppen ska aldrig överstiga 7,5 ml per dos.
- Användaren ska kontrollera doseringsanvisningarna i produktinformationen.

Paracetamol B. Braun kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller kombination av dessa lösningar upp till 10 gånger (1 del Paracetamol B. Braun till 9 delar spädningsvätska). I sådana fall, ska den utspädda lösningen användas inom en timme efter spädning (inklusive infusionstiden).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Endast avsett för engångsbruk. Ej använd lösning ska kastas.

Före administrering ska produkten inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Ska endast användas om lösningen är klar eller svagt rosa- till orange (uppfattningen om färgen kan variera) färgad och behållaren och dess förslutning är oskadade.

Liksom för alla infusionslösningar förpackade i behållare där luft innesluts ska man komma ihåg att noggrann övervakning krävs särskilt i slutet av infusionen, oavsett administreringsväg. Sådan övervakning i slutet av infusionen gäller särskilt vid infusion via central venkateter, för att undvika luftemboli.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot paracetamol, propacetamolhydroklorid (prodrug till paracetamol) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Vid svår hepatocellulär insufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

RISK FÖR FELMEDICINERING

Var uppmärksam för att undvika feldosering till följd av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), då detta kan leda till oavsiktlig överdosering och död (se avsnitt 4.2).

Långvarig eller frekvent användning avråds. Det rekommenderas att lämplig peroral analgetikabehandling används så snart detta administreringsätt är möjligt.

För att undvika risk för överdosering, kontrollera att övrig mediciner varken innehåller paracetamol eller propacetamol. Dosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.2).

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

Paracetamol ska användas med försiktighet:

- vid hepatocellulär insufficiens
- vid allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- vid kronisk alkoholism
- vid kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation)
- vid dehydrering
- till patienter med en genetiskt orsakad G-6-PD-brist (favism). Hos dessa patienter kan hemolytisk anemi, orsakad av en reducerad allokering av glutation, uppkomma efter administrering av paracetamol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per behållare (dvs. är näst intill natriumfritt).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- **Probenecid** så gott som halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. En reduktion av dosen paracetamol bör övervägas vid samtidig behandling med probenecid.
- **Salicylamid** kan förlänga halveringstiden för eliminering av paracetamol.
- Försiktighet ska iakttas vid samtidigt intag av **enzyminducande substanser** (se avsnitt 4.9).
- Samtidig användning av paracetamol (4000 mg per dygn i minst 4 dygn) med **oral antikoagulantia** kan leda till mindre ändringar av INR-värden. I detta fall ska ökad övervakning av INR-värden ske under den samtidiga användningen samt under en vecka efter utsättande av paracetamol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildning, fostertoxicitet eller

neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar inte konklusiva resultat.

Paracetamol kan användas under graviditet om så är kliniskt motiverat men ska ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning:

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjolk i små mängder. Inga biverkningar har rapporterats hos ammande spädbarn. Paracetamol B. Braun kan därför användas av kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

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

Organsystem	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	—	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni	—
<i>Immunsystemet</i>	—	Överkänslighetsreaktion (1)	—
<i>Hjärtat</i>	—	—	Takykardi (2)
<i>Blodkär</i>	Hypotoni	—	Värmevallning (2)
<i>Lever och gallvägar</i>	Förhöjda halter av levertransaminaser	—	—
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	—	Allvarliga hudreaktioner (3)	Klåda (2) Erytem (2)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Sjukdomskänsla	—	—

- (1) Mycket sällsynta fall av överkänslighetsreaktioner som varierat från lättare hudutslag eller urtikaria till anafylaktisk chock har rapporterats och kräver att behandlingen avbryts.
- (2) Enstaka fall
- (3) Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Frekventa biverkningar vid injektionsstället har rapporterats under kliniska prövningar (smärta och sveda).

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 (se detaljer nedan).

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

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns risk för leverskada (inklusive fulminant hepatit, leversvikt, kolestatisk hepatit, cytolytisk hepatit), särskilt hos äldre personer, hos små barn, hos 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 uppträder vanligen inom de 24 första timmarna och omfattar: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärter. Omedelbara akutåtgärder är nödvändiga vid överdosering av paracetamol, även vid avsaknad av symtom.

Överdoser (7,5 g paracetamol eller mer som en enkeldos till vuxna eller 140 mg/kg kroppsvikt som en enkeldos till barn) orsakar levercellnekros, vilket sannolikt medför en fullständig och irreversibel nekros som resulterar i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati vilket i sin tur kan leda till koma och död. Samtidigt ses ökade nivåer av levertransaminaser (AST, ALT), laktatdehydrogenas och bilirubin tillsammans med minskade protrombinnivåer vilket kan uppträda 12 till 48 timmar efter administrering. Kliniska symtom på leverskada börjar vanligen synas efter två dagar och når maximal styrka efter 4–6 dagar.

Behandling

Omedelbar intagning på sjukhus.

Innan behandling påbörjas tas så fort som möjligt efter en överdos ett blodprov för bestämning av paracetamolkoncentrationen i plasma.

Behandlingen inkluderar administrering av antidoten N-acetylcystein (NAC) givet intravenöst eller oralt, om möjligt inom 10 timmar. NAC kan dock i någon mån skydda även efter 10 timmar men i dessa fall ges förlängd behandling.

Symtomatisk behandling.

Levertester måste göras 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:

Analgetika; lätta analgetika och antipyretika; anilider inkl kombinationer
ATC-kod: N02BE01

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen för de analgetiska och antipyretiska effekterna av paracetamol är inte fastställd; den kan involvera central och perifer verkan.

Farmakodynamisk effekt

Paracetamol B. Braun ger smärtlindring inom 5 till 10 minuter efter infusionsstart. Maximal analgetisk effekt uppnås inom 1 timme och effekten kvarstår normalt 4 till 6 timmar.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna

Absorption:

Paracetamol visar linjär farmakokinetik efter en enkeldos upp till 2 g samt efter upprepad administrering under 24 timmar.

Biotillgängligheten efter en infusion av 500 mg och 1 g Paracetamol B. Braun är i samma storleksordning som den som observerades efter infusion av 1 g och 2 g propacetamol (innehållande 500 mg respektive 1 g paracetamol). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av paracetamol som ses i slutet av en 15-minuters intravenös infusion av 500 mg och 1 g Paracetamol B. Braun är cirka 15 mikrogram/ml respektive 30 mikrogram/ml.

Distribution:

Paracetamols distributionsvolym är cirka 1 l/kg.

Paracetamol är inte bunden till plasmaproteiner i något större utsträckning.

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

Metabolism:

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två huvudvägar: konjugering med glukuronsyra och svavelsyra. Den sistnämnda vägen blir snabbt mättad vid doser som överskrider de terapeutiska doserna. En liten del (mindre än 4 %) metaboliseras av cytokrom P450 till en reaktiv intermediär (N-acetylbensokinonimin) som under normal användning snabbt detoxifieras av reducerat glutation och utsöndras via 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. Av den administrerade dosen utsöndras 90 % 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 clearance är 18 l/timme.

Nyfödda, spädbarn och barn:

Paracetamols farmakokinetiska parametrar hos spädbarn och barn är likartade de som observeras hos vuxna med undantag av halveringstiden i plasma som är något kortare (1,5 till 2 timmar) än hos vuxna. Hos nyfödda är halveringstiden längre än hos spädbarn, cirka 3,5 timmar. Nyfödda, spädbarn och barn upp till 10 år utsöndrar betydligt mindre glukuronidkonjugat och mera sulfatkonjugat än vuxna.

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

Ålder	Vikt (kg)	$CL_{std}/F_{oral} (l \times h^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$
40 veckor efter befruktning	3,3	5,9
3 månader postnatalet	6	8,8
6 månader postnatalet	7,5	11,1
1 år postnatalet	10	13,6
2 år postnatalet	12	15,6
5 år postnatalet	20	16,3
8 år postnatalet	25	16,3

* CL_{std} är ett populationsestimat av CL

Särskilda populationer:

Njurinsufficiens:

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) är elimineringen av paracetamol något fördröjd med en halveringstid som sträcker sig från 2 till 5,3 timmar. Hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion är elimineringsstiden för glukuronid- och sulfatkonjugat 3 gånger längre än hos friska frivilliga försökspersoner. 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).

Äldre:

Paracetamols farmakokinetik och metabolism är inte förändrad hos äldre. Dosjustering är därför inte nödvändig för denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inte på några speciella risker för människa utöver den information som finns i andra avsnitt av produktresumén.

Studier av lokal tolerans av paracetamol infusionsvätska hos råttor 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

Mannitol
Natriumcitrat-dihydrat
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Paracetamol B. Braun får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad:

2 år.

Efter första öppnande:

Infusionen ska påbörjas omedelbart efter att behållaren har anslutits till infusionsaggregatet.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning (inklusive infusionstid) i de lösningar som anges i avsnitt 6.6 har visats för 48 timmar vid 23 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Hållbarhetsanvisningar för läkemedlet efter spädning och efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor av lågdensitetspolyeten: 50 ml, 100 ml

Ampull av lågdensitetspolyeten: 10 ml

Förpackningsstorlek: 20 x 10 ml, 10 x 50 ml, 10 x 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Paracetamol B. Braun kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska eller kombination av dessa lösningar upp till 1:10. Se även avsnitt 4.2. För hållbarhet efter spädning se avsnitt 6.3.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG,
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29564

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25.6.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 3.04.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.9.2019