

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 10 mg parasetamolia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 100 mg parasetamolia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo tai pussi sisältää 500 mg parasetamolia.

Yksi 100 ml:n injektiopullo tai pussi sisältää 1000 mg parasetamolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja hiukan kellertävä liuos.

Liuos on iso-osmoottinen ja sen pH on 5,0–7,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paracetamol Fresenius Kabi on tarkoitettu

- kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon, etenkin 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

Laskimoon.

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

10 ml:n ampulli ja 50 ml:n injektiopullo tai pussi on tarkoitettu vain täysiaikaisten vastasyntyneiden, imeväisikäisten, leikki-ikäisten ja alle 33 kg painavien lasten hoitoon

Annostus

Potilaan painon mukainen annostelu (taulukko alla):

Potilaan paino	Annos	Annostilavuus	Paracetamol Fresenius Kabin maksimitilavuus (10 mg/ml) kertannosta kohti perustuen kunkin painoryhmän ylärajaan (ml)***	Maksimiannos vuorokaudessa**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg – ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, ei yli 2 g
> 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

***Keskokset:** Tietoja valmisteen turvallisuudesta ja tehosta vastasyntyneiden keskosten hoidossa ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

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

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

- Annosteluvälin on oltava vähintään 4 tuntia potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min).

- Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 10–50 ml/min), annosteluvälin on oltava vähintään 6 tuntia.

- Annosteluvälin on oltava vähintään 8 tuntia potilailla, jotka tarvitsevat hemodialyysiiä (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min).

- Enimmäisvuorokausiannos on 3 g aikuisille potilaille, joilla on krooninen tai kompensoitunut aktiivinen maksasairaus, hepatosellulaarista vajaatoimintaa, krooninen alkoholismi, krooninen aliravitseminen (maksan alhainen glutationivarasto) tai kuivumistila, Gilbert-Meulengrachtin oireyhtymä, paino alle 50 kg (ks. kohta 4.4).

- Ei saa ylittää 4 annosta 24 tunnin aikana.

Antotapa

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml -infusionestettä 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 kokonaissannos milligrammoina että kokonaistilavuus millilitroina. On varmistettava, että annos mitataan ja annostellaan oikein.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen annostelua.

Parasetamoli-infuusioneste annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Potilaan paino ≤ 10 kg:

- Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml ampullia tai injektiopulloa/pussia ei pidä käyttää tälle ryhmälle pienten lääkevolyymien annosteluun.
- Annosteltava määrä on otettava pois ampullista tai injektiopullosta/pussista ja laimennettava yhteen kymmenesosaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella (yksi osa Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml -infuusionestettä yhdeksään osaan liuotinta). Liuos annostellaan 15 minuutin infuusiona.
- Sopivan annoksen mittaamiseen suhteessa lapsen painoon ja haluttuun tilavuuteen, pitää käyttää 5 ml:n tai 10 ml:n ruiskua. Kuitenkaan annosta kohti ei saa milloinkaan ylittää 7,5 ml tilavuutta.
- Käyttäjän tulee tarkistaa tuotetiedot annostelusuosituksista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Paracetamol Fresenius Kabin laimentamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, proparasetamolihydrokloridille (lääkeaineen esimuoto) tai apuaineille
- Vaikea hepatosellulaarinen vajaatoiminta (Child-Pugh > 9)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

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 (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 proparasetamolihydrokloridia.

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).

Parasetamoli voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita. Potilaalle on kerrottava vakavien ihoreaktioiden ensioireista, ja lääkkeen käyttö on keskeytettävä heti, jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMA)n riski on suurentunut. HAGMA:n riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis tai aliravitsemus, varsinkin jos parasetamolista käytetään päiväkohtaisia enimmäisannoksia.

Parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisen annon jälkeen suositellaan tiivistä seuranta, jotta voidaan havaita happo-emästasapainon häiriöiden (etenkin HAGMAN) ilmaantuminen. Tutkimuksissa on seurattava myös virtsan 5-oksoproliniiniä.

Jos flukloksasilliiniä jatketaan parasetamolin lopettamisen jälkeen, potilasta on syytä seurata HAGMAN merkkien varalta, koska on mahdollista, että flukloksasilliini ylläpitää HAGMAN kliinistä kuvaa (ks. kohta 4.5).

Kuten kaikkia injektio- ja pusseissa olevia infuusioliuoksia annettaessa, huolellinen valvonta on tarpeen erityisesti infuusion loppuvaiheessa ilmaembolian välttämiseksi (ks. kohta 6.6).

Parasetamolin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- maksan toiminnan poikkeavuudet ja hepatosellulaarinen vajaatoiminta (Child-Pugh ≤ 9)
- maksan ja sappiteiden toimintahäiriöt
- Gilbertin oireyhtymä (familiaalinen ei-hemolyyttinen keltaisuus)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- krooninen alkoholismi
- krooninen aliravitsemus (maksan alhainen glutathionivarasto)
- täydellisen parenteraalisen ravitsemuksen (TPN) käyttö
- entsyymejä indusoivien lääkeaineiden käyttö
- maksatoksisten lääkeaineiden käyttö
- potilailla, joilla on geneettinen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos, hemolyyttisen anemian esiintyminen on mahdollista johtuen parasetamolin annosta aiheutuvasta glutathionin allokatiosta
- kuivuminen

Vaikutukset laboratoriotesteihin

Parasetamoli voi vaikuttaa fosfovolframihappoa (PTA) käyttävien virtsahappopitoisuutta mittaavien kokeiden ja glukoosioksidiasiperoksidaasia käyttävien verensokeripitoisuutta mittaavien kokeiden tuloksiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- probenesidi aiheuttaa parasetamolin puhdistumassa lähes 2-kertaisen pienenemisen estämällä sen konjugoitumisen glukuronihapon kanssa. Parasetamoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään samanaikaisesti probenesidin kanssa.
- salisyyliamidi voi pidentää parasetamolin eliminaation puoliintumisaikaa.
- parasetamolin metabolia on heikentynyt potilailla, jotka käyttävät entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita kuten rifampisiiniä, barbituraatteja, trisyklisiä antidepressantteja, isoniatsidia ja tiettyjä epilepsialääkkeitä (karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni)
- yksittäisiä odottamatonta maksatoksisuutta kuvaavia raportteja on ilmoitettu potilailla, jotka käyttävät alkoholia tai entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.9)
- parasetamolin ja kloramfenikolin samanaikainen käyttö voi pidentää kloramfenikolin vaikutusaikaa
- parasetamolin ja tsidovudiinin (AZT) samanaikainen käyttö lisää neutropeniataipumusta
- parasetamolin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö voi lyhentää parasetamolin eliminaation puoliintumisaikaa
- parasetamolin (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.
- parasetamolin ja flukloksasilliinin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, 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:

Kliinistä kokemusta parasetamolista laskimoon annettuna on vain vähän. Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa oraalisen parasetamolin käytöstä hoitoannoksina 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. Paracetamol Fresenius Kabia voi siis käyttää imetysaikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paracetamol Fresenius Kabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin yleisyydsmääritelmiin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kuten kaikilla parasetamolia sisältävillä lääkkeillä haittavaikutukset ovat joko harvinaisia tai hyvin harvinaisia. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa:

Elinjärjestelmä	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen sokki*, yliherkkyysoireet*, bronkospasmi*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Suurentuneesta anionivajeesta johtuva metabolinen asidoosi (HAGMA)**	
Sydän				Takykardia
Verisuonisto		Hypotensio		
Iho ja ihonalainen kudos			Vakavat ihoreaktiot***, ihottuma*, urtikaria*	Eryteema, punastelu, kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktio antopaikassa (kipu ja kirvely)	Huonovointisuus		

Tutkimukset		Kohonneet transaminaasiarvot		
-------------	--	---------------------------------	--	--

* Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu yliherkkyysoireita, kuten anafylaktista sokkia, urtikariaa ja ihottumaa, joiden vuoksi hoito on pitänyt keskeyttää.

** Markkinoille tulon jälkeen, kun parasetamolia on käytetty samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa; yleensä silloin, kun potilaalla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

*** Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vakavia ihoreaktioita, joiden vuoksi hoito on pitänyt keskeyttää.

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, sytolyysinen hepatiitti), erityisesti vanhuksilla, 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

Oireet ilmenevät yleensä ensimmäisen vuorokauden aikana ja niihin kuuluvat: pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakipu.

Yliannostus, aikuisilla 7,5 g tai enemmän 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

Yliannostuksen hoito

- Välitön sairaalahoito
- Ennen hoidon aloittamista otetaan putkellinen verta plasman parasetamolipitoisuuden määrittämiseksi mahdollisimman pian yliannoksen ottamisen jälkeen.
- Hoitoon kuuluu vastalääkkeen, N-asetyylikysteiniin (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
- Hemodialyysi voi vähentää plasman parasetamolipitoisuutta, mutta vaikutukset ovat rajallisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Kivunlievitys alkaa 5–10 minuutin kuluessa Paracetamol Fresenius Kabi -valmisteen annon aloittamisesta. Kipua lievittävä vaikutus saavuttaa huippunsa tunnin kuluttua ja vaikutus kestää yleensä 4–6 tuntia.

Paracetamol Fresenius Kabi alentaa kuumetta 30 minuutin kuluessa annon aloittamisesta, ja 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 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 kestävästä laskimoinfuusion lopusta 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-infusiosta.

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 merkittävästi pienempi ja sulfaattikonjugaattien määrä suurempi kuin aikuisilla.

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

Ikä	Paino (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
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 vuosi (PNA)	12	15,6
5 vuosi (PNA)	20	16,3
8 vuosi (PNA)	25	16,3

* CL_{std} on perusjoukosta laskettu puhdistuma (CL) estimaatti

PCA = postconceptional age

PNA = postnatal age

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Parasetamolin eliminoituminen viivästyy hieman vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 10–50 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 10–50 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Vanhukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisistä tiedoista ei ilmene toisaalla valmisteyhteenvedossa mainittujen haittojen lisäksi muita ihmiseen kohdistuvia haittoja. Rotalla ja kaniinilla tehdyissä tutkimuksissa parasetamolin paikallinen siedettävyyden osoittautui hyväksi. Viivästyneen kosketusallergian puuttuminen testattiin marsuilla. Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa.

Parasetamolilla ei ole todettu olevan karsinogeenisia vaikutuksia urosrotilla eikä uros- tai naarashiirillä. Naarasrotilla havaittiin yksiselitteistä näyttöä karsinogeenisesta aktiivisuudesta mononukleaarisen leukemian lisääntyneen esiintyvyyden perusteella.

Parasetamolin genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevan kirjallisuuden vertaileva tarkastelu osoitti, että parasetamolin genotoksisia vaikutuksia esiintyy vain suositellun annosalueen ylittävillä annoksilla, jolloin niistä aiheutuu vaikeita toksisia vaikutuksia, kuten huomattavaa maksan ja luuytimen toksisuutta. Genotoksisuuden kynnsarvoa ei saavuteta parasetamolin terapeuttisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kysteini

Mannitoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo tai pussi

2 vuotta.

Avaamaton ampulli

18 kuukautta

Avattu injektiopullo tai pussi

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä saa ylittää 24 tuntia elleivät avaaminen ja säilytys tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Jos valmiste laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, liuos tulee käyttää heti.

Ellei laimennettua liuosta kuitenkaan käytetä heti, sitä saa säilyttää enintään 6 tunnin ajan (infuusioaika mukaan lukien).

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml lasinen ampulli (tyyppi I), väritön.

50 ml ja 100 ml lasinen injektiopullo (tyyppi II), joka on suljettu bromobutyylitulpalla ja Al/muovi flip-off-korkilla.

50 ml ja 100 ml pussi, jossa on (polyolefiini) primaarikalvo, infuusioportti ja lisäysportti (injektioportti) ja alumiininen suojapussi, jonka sisällä on hapensitoja. Pussi on suljettu polyisopreenitulpalla ja murrettavalla polypropyleenikorkilla.

Pakkauskoot:

10 ampullia

1 injektiopullo

10 injektiopulloa

12 injektiopulloa

20 injektiopulloa

20 pussia

50 pussia

60 pussia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Kuten kaikkia injektio- tai puskeissa olevia infuusioliuoksia annettaessa, infuusiota on valvottava tarkoin varsinkin sen loppuvaiheessa antoreitistä riippumatta. Huolellinen valvonta infuusion loppuvaiheessa koskee erityisesti keskuslaskimoon annettavia infuusioita, ilmaemboolian välttämiseksi.

Yhteensopivuudet

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infuusioneste, liuos voidaan laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella enintään 1:10 pitoisuuteen (yksi osa Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml -infuusioliuosta ja yhdeksän osaa laimenninta).

Laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti eikä sitä saa käyttää, jos havaitaan opalisointia, näkyviä hiukkasia tai saostumia.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27825

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.11.2010
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 4.9.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg paracetamol.

En 10 ml ampull innehåller 100 mg paracetamol.

En 50 ml injektionsflaska eller påse innehåller 500 mg paracetamol.

En 100 ml injektionsflaska eller påse innehåller 1 000 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar och svagt guldfärgad.

Lösningen är isoosmotisk och pH är mellan 5,0 och 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol Fresenius Kabi 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

Intravenös användning.

Injektionsflaskan eller påsen innehållande 100 ml ska endast användas till vuxna, ungdomar och barn som väger över 33 kg.

Ampullen innehållande 10 ml och injektionsflaskan eller påsen innehållande 50 ml ska endast användas till nyfödda spädbarn (ej prematura), spädbarn, småbarn och barn som väger upp till 33 kg.

Dosering

Dosering baserad på patientvikt (se doseringstabellen nedan):

Patientens vikt	Dos	Dosvolym	Maximal volym Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska per administrerings-tillfälle baserat på gruppens övre viktgräns (ml)***	Maximal daglig dos**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg till ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, utan att överskrida 2 g
> 33 kg till ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, utan att överskrida 3 g
> 50 kg och med ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg och inga ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***Prematura nyfödda spädbarn:** Det finns inga data beträffande säkerhet eller effekt tillgängliga för prematura nyfödda spädbarn (se avsnitt 5.2).

****Maximal daglig dos:** Den maximala dagliga dosen som anges i tabellen ovan gäller för patienter som inte får några andra läkemedel innehållande paracetamol, och ska om nödvändigt justeras med avseende på sådana läkemedel.

*****Patienter som väger mindre kräver mindre dosvolym.**

- Det kortaste intervallet mellan varje administreringstillfälle måste vara minst 4 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 50 ml/min).

- Det kortaste intervallet mellan varje administreringstillfälle hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance 10-50 ml/min) måste vara minst 6 timmar.

- Det kortaste intervallet mellan varje administreringstillfälle hos patienter som kräver hemodialys (kreatininclearance < 10 ml/min) måste vara minst 8 timmar.

- Den maximala dagliga dosen får inte överstiga 3 g (se avsnitt 4.4) hos vuxna patienter med kronisk eller kompenserad aktiv leversjukdom, hepatocellulär insufficiens, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation) eller dehydrering, Gilbert-Meulengrachts syndrom, som väger under 50 kg.

- Fler än 4 doser under 24 timmar får ej ges.

Administreringssätt

Var uppmärksam vid förskrivning och administrering av Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska för att undvika doseringsfel som beror på förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan leda till oavsiktlig överdosering och död. Se noga till att korrekt dos kommuniceras och mäts upp. Vid skrivna ordinationer, inkludera både den totala dosen i mg och den totala volymen i ml. Se noga till att dosen uppmäts och administreras korrekt.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska destrueras.

Innan administrering ska produkten granskas visuellt avseende partiklar eller missfärgning.

Paracetamol-infusionsvätskan ges som intravenös infusion under 15 minuter.

Patienter som väger ≤ 10 kg:

- Ampullen eller injektionsflaskan/påsen med Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska ska inte användas för administrering av små volymer av läkemedel till denna population.
- Den volym som ska administreras ska dras ut från ampullen eller injektionsflaskan/påsen och spädas upp till en tiondel med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 mg/ml (5 %) glukoslösning (en volym Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska till nio volymer spädningsvätska) och administreras som infusion under 15 minuter.
- En 5 ml eller 10 ml spruta bör användas för att mäta upp den dos som är lämplig för barnets vikt och önskad volym. Detta ska dock aldrig överstiga 7,5 ml per dos.
- Användaren ska hänvisa till produktinformationen för doseringsriktlinjer.

För spädning av Paracetamol Fresenius Kabi, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, proparacetamolhydroklorid (prodrug till paracetamol) eller mot något hjälpämne
- Svår hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh > 9)

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

RISK FÖR MEDICINERINGSFEL

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

Det rekommenderas att använda lämplig peroral analgetikabehandling så snart detta administreringssätt är möjligt.

För att undvika risk för överdosering, kontrollera att övrig mediciner varken innehåller paracetamol eller propacetamolhydroklorid.

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

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

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA). Till patienter med hög risk för HAGMA hör i synnerhet de med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis eller malnutrition, särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol.

Efter samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin rekommenderas noggrann övervakning för att upptäcka uppkomsten av syra-basstörningar (särskilt HAGMA) inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen.

Om behandlingen med flukloxacillin fortsätter efter utsättning av paracetamol är det lämpligt att försäkra sig om att det inte finns några tecken på HAGMA, eftersom det finns en möjlighet att flukloxacillin upprätthåller den kliniska bilden av HAGMA (se avsnitt 4.5).

Som för alla infusionslösningar i injektionsflaskor eller påsar, behövs noggrann övervakning särskilt vid slutet av infusionen för att undvika luftemboli (se avsnitt 6.6).

Paracetamol ska användas med särskild försiktighet vid följande tillstånd:

- onormal leverfunktion och hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh ≤ 9)
- hepatobiliära sjukdomar
- Gilbert-Meulengracht (familjär icke-hemolytisk ikterus)
- svår njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 samt 5.2)
- kronisk alkoholism
- kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation)
- behandling med total parenteral nutrition (TPN)
- användning av enzyminducerande läkemedel
- användning av levertoxiska substanser
- Hos patienter med en genetiskt orsakad glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD) kan hemolytisk anemi orsakad av en reducerad allokering av glutation uppkomma efter administrering av paracetamol.
- dehydrering.

Påverkan på laboratorietester

Paracetamol kan påverka tester för urinsyra som använder fosfovolframsyra och blodglukostester som använder glukos-oxidas-peroxidas.

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 av paracetamol bör övervägas vid samtidig behandling med probenecid.
- Salicylamid kan förlänga halveringstiden för elimineringen av paracetamol.
- Metabolismen av paracetamol försämras hos patienter som använder enzyminducerande läkemedel som rifampicin, barbiturater, tricykliska antidepressiva, isoniazid och vissa antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon).
- Enstaka rapporter beskriver en oväntad levertoxicitet hos patienter som brukar alkohol eller använder enzyminducerande läkemedel (se avsnitt 4.9).
- Samtidig användning av paracetamol och kloramfenikol kan förlänga verknings tiden av kloramfenikol.
- Samtidig användning av paracetamol och AZT (zidovudin) ökar risken för neutropeni.
- Samtidig användning av paracetamol och p-piller kan reducera eliminationen av paracetamol. Samtidig användning av paracetamol (4 g per dag i minst 4 dagar) och antikoagulantia kan leda till mindre ändringar av INR-värden. I detta fall bör ökad övervakning av INR-värden ske under den simultiga användningen samt under en vecka efter utsättande av paracetamol.

- Försiktighet bör iakttagas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA), särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Klinisk erfarenhet av intravenös administrering av paracetamol är begränsad. En stor mängd data från användning av orala terapeutiska doser av paracetamol hos gravida kvinnor indikerar emellertid varken några missbildningar eller någon fetoneonatal 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, 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 bröstmjölk i små mängder. Inga biverkningar har rapporterats hos diande spädbarn. Paracetamol Fresenius Kabi kan därför användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paracetamol Fresenius Kabi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Utvärderingen av biverkningarna bygger på följande definition av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Som alla läkemedel som innehåller paracetamol är biverkningar sällsynta eller mycket sällsynta. De beskrivs i nedanstående tabell:

Organklasser	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos	
Immunsystemet			Anafylaktisk chock*, Överkänslighetsreaktion*, bronkospasm*	
Metabolism och nutrition			Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA)**	
Hjärtat				Takykardi
Blodkärl		Hypotension		
Hud och subkutan vävnad			Svåra hudreaktioner***, utslag*, urtikaria*	Erytem, vallningar, klåda
Allmänna symtom	Reaktioner vid	Sjukdomskänsla		

Organklasser	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
och/eller symtom vid administreringsstället	administreringsstället (smärta och brännande känsla)			
Undersökningar		Transaminasstegring		

* Mycket sällsynta fall av överkänslighetsreaktioner i form av anafylaktisk chock, urtikaria, hudutslag har rapporterats och kräver att behandlingen avbryts.

** Erfarenhet efter marknadsintroduktion vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin, oftast då riskfaktorer förekommer (se avsnitt 4.4.).

***Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats och kräver att behandlingen avbryts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Symtom på överdosering

Symtom uppkommer vanligen inom de 24 första timmarna och innefattar: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärter.

Överdoser med 7,5 g paracetamol eller mer som en enkeldos till vuxen, eller 140 mg/kg kroppsvikt som en enkeldos till barn, orsakar levercellnekros, vilket kan medföra en fullständig och irreversibel nekros, resulterande i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati. Detta kan i sin tur leda till koma, ibland med dödsfall som följd. Samtidigt ses ökade nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), 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 av en överdosering

- 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. N-acetylcystein 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 allvariga fall kan dock levertransplantation bli nödvändig.
- Hemodialys kan minska plasmakoncentrationen av paracetamol men effekten är begränsad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Paracetamol Fresenius Kabi ger smärtlindring inom 5-10 minuter efter infusionsstart. Maximal analgetisk effekt uppnås inom 1 timme och effekten kvarstår normalt 4-6 timmar.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna

Absorption

Paracetamol visar en linjär farmakokinetisk profil 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 är i samma storleksordning som den som observerades efter infusion av 1 g och 2 g propacetamol (motsvarar 500 mg och 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 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 (ca 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 doseringar överskridande terapeutisk dos. En liten del (mindre än 4 %) metaboliseras av cytokrom P450 till ett reaktivt intermediat (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. 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 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} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)).

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

* CL_{std} är ett gruppestimat av CL

PCA = postconceptional age

PNA = postnatal age

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-50 ml/min) är elimineringen av paracetamol något fördröjd med en halveringstid som sträcker sig från 2 till 5,3 timmar. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är elimineringstiden 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 svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-50 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 hos råttor och kanin visade på god tolerans. Frånvaro av fördröjd kontaktöverkänslighet har testats på marsvin.

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

Paracetamol har visat sig vara icke-karcinogen hos hanrättor såväl som hos han- och honmöss. Tvetydiga bevis för karcinogen aktivitet noterades hos honrättor baserat på en ökad incidens av mononukleär cell-leukemi.

En komparativ genomgång av litteraturen gällande genotoxicitet och karcinogenicitet hos paracetamol visade att genotoxiska effekter av paracetamol endast uppträder vid doser över det rekommenderade intervallet vilket resulterar i allvarliga toxiska effekt inklusive uttalad lever- och benmärgstoxicitet. Tröskelnivån för genotoxicitet nås inte vid terapeutiska doser av paracetamol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cystein
Mannitol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska eller påse

2 år

Öppnad ampull

18 månader

Öppnad injektionsflaska eller påse

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid förvaring i rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överskrida 24 timmar såvida inte öppningsprocedur och lagring skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Om infusionsvätskan spädes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) ska lösningen också användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart ska den dock ej förvaras längre än 6 timmar (inklusive infusionstiden).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml ampull av typ I-glas, ofärgad.

50 ml och 100 ml injektionsflaska av typ II-glas med förslutning av bromobutyl och avtagbart lock av aluminium/plast.

50 ml och 100 ml påsar med primärfilm (polyolefin), administreringsport (infusionsport) och tillsatsport (injektionsport) samt en ytterpåse av aluminium innehållande en syreabsorbator. Påsarna är förslutna med proppar av polyisopren och brytbara lock av polypropylen.

Förpackningsstorlekar:

10 ampuller
1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
12 injektionsflaskor

20 injektionsflaskor
20 påsar
50 påsar
60 påsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Som för alla infusionsvätskor i injektionsflaska eller i påse är det viktigt att tänka på att det är nödvändigt med noggrann övervakning vid slutet av infusionen, oavsett infusionsväg. Övervakning vid slutet av infusionen är särskilt viktigt vid infusion via central venkateter, för att undvika luftemboli.

Kompatibilitet

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska upp till 1:10 (en volym Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska till nio volymer spädningsvätska).

Den utspädda infusionsvätskan ska granskas visuellt och får inte användas om det finns opalescens, synliga partiklar eller fällning.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27825

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.11.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 4.9.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.10.2021