

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 administreringssätt

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 <u>dygnsdos</u> **
≤ 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 <u>dygnsdos</u> **
> 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 <u>dygnsdos</u> **
> 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 administreringstillfällen måste vara minst 4 timmar.

Det kortaste intervallet mellan administreringstillfällen 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 administreringssätt är möjligt.

För att undvika risk för överdosering, kontrollera att övrig medicineringsvarken 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.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition eller andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

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 **enzyminducerande 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

- Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av paracetamol och **flukloxacillin** eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4.).

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 bröstmjölk 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)
Blodet och lymfsystemet	—	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni	—
Immunsystemet	—	Överkänslighetsreaktion (1)	—
Metabolism och nutrition			Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap
Hjärtat	—	—	Takykardi (2)
Blodkärl	Hypotoni	—	Värmevallning (2)
Lever och gallvägar	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.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-relaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutathion hos dessa patienter.

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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \times h^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1}$))

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 postnalt	6	8,8
6 månader postnalt	7,5	11,1
1 år postnalt	10	13,6
2 år postnalt	12	15,6
5 år postnalt	20	16,3
8 år postnalt	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 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 kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\leq 30 \text{ ml/min}$) (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 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

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

Oöppnad:
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

Telefon: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45748

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2012-05-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2016-04-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-22