

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Panpharma 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg paracetamol

En 10 ml glasinjektionsflaska innehåller 100 mg paracetamol

En 50 ml påse eller glasinjektionsflaska innehåller 500 mg paracetamol

En 100 ml påse eller glasinjektionsflaska innehåller 1 g paracetamol

Hjälpämnen med känd effekt:: glukos 33 mg/ml, natrium 0,79 mg/ml

glukos (330 mg per 10 ml injektionsflaska), natrium (7,9 mg per 10 ml injektionsflaska)

glukos (1650 mg per 50 ml påse eller injektionsflaska), natrium (39,5 mg per 50 ml påse eller injektionsflaska)

glukos (3300 mg per 100 ml påse eller injektionsflaska), natrium (79 mg per 100 ml påse eller injektionsflaska)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och svagt gulaktig till ljusbrun lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol Panpharma är indicerat för korttidsbehandling av måttlig smärta särskilt efter kirurgi, och för 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.

10 ml injektionsflaska av glas: skall endast användas till fullgångna nyfödda barn och spädbarn som väger mindre än 10 kg.

50 ml påse eller injektionsflaska av glas: skall endast användas till spädbarn och barn som väger mer än 10 kg och mindre än 33 kg.

100 ml påse eller injektionsflaska av glas: skall endast användas till vuxna, ungdomar och barn som väger mer än 33 kg (från cirka 11 års ålder).

Dosering

Dosering baserad på patientens vikt (se doseringstabellen nedan)

Patientens vikt	Dos per administrering	Volym per administrering	Högsta volym av Paracetamol Panpharma 10 mg/ml per administrering	Högsta dagliga dos**
-----------------	------------------------	--------------------------	---	----------------------

			baserat på gruppens övre viktgränser (ml)***	
≤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, ej överstigande 2 g
>33 kg till ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, ej överstigande 3 g
>50 kg med ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg och utan ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***Prematura nyfödda barn:** Inga data beträffande säkerhet och effekt finns tillgängliga för prematura nyfödda barn (se avsnitt 5.2).

****Högsta dagliga dos:** Den högsta dagliga dos som visas i ovanstående tabell gäller patienter som inte får andra läkemedel som innehåller paracetamol och ska justeras med hänsyn till sådana läkemedel.

*****Patienter som väger mindre behöver mindre volymer.**

Intervall mellan varje administrering måste vara minst 4 timmar.

Intervall mellan varje administrering hos patienter med allvarlig njurinsufficiens måste vara minst 6 timmar.

Fler än 4 doser på 24 timmar ska inte ges.

Allvarlig njurinsufficiens:

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

Hos vuxna med *hepatocellulär insufficiens*, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation), dehydrering: Högsta dagliga dos får ej överskrida 3 g (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Var försiktig vid förskrivning och administrering av Paracetamol Panpharma för att undvika doseringsfel på grund av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan resultera i en oavsiktlig överdos och död. Var noga med att säkerställa att rätt dos kommuniceras och ges. Vid skriftliga recept, inkludera både den totala dosen i mg och den totala dosen i volym. Var noga med att dosen mäts och administreras korrekt.

Paracetamollösningen ges som intravenös infusion under 15 minuter.

Patienter som väger ≤ 10 kg:

- Injektionsflaskan med Paracetamol Panpharma ska inte hängas som en infusion på grund av den låga volymen av läkemedel som ska ges i denna population.
- Den volym som ska ges ska dras upp ur påsen och spädas i en 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning upp till en tiondel (en volym Paracetamol Panpharma i nio volymer spädningsvätska) och ges under 15 minuter.
- En 5 eller 10 ml spruta ska användas för att mäta upp den dos som är lämplig för barnets vikt och önskad volym. Den ska dock aldrig överstiga 7,5 ml per dos.
- Användaren hänvisas till produktinformationen för doseringsanvisningar.

Dra upp lösningen ur injektionsflaskan med en 0,8 mm kanyl (21 gauge kanyl) och perforera proppen lodrätt på det specifikt markerade stället.

Paracetamol Panpharma i 50 ml påsar/injektionsflaskor kan även spädas i 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning upp till en tiondel (en volym av *Paracetamol Panpharma* i nio volymer spädningsvätska). I detta fall ska den utspädda lösningen användas inom en timme efter spädning (inklusive infusionstiden).

4.3 Kontraindikationer

Paracetamol Panpharma är kontraindicerat:

- hos patienter med överkänslighet mot paracetamol eller mot propacetamolhydroklorid (prodrug till paracetamol) eller mot något hjälpämne
- vid svår leverinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

RISK FÖR FELMEDICINERING

Var noga med att undvika doseringsfel på grund av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan resultera i en oavsiktlig överdos och död (se avsnitt 4.2).

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

För att undvika risk för överdosering, kontrollera att övriga administrerade läkemedel inte innehåller paracetamol **eller propacetamol**.

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 maximum ses vanligtvis efter 4–6 dagar. Behandling med antidot måste ges så snart som möjligt (se avsnitt 4.9).

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

Detta läkemedel innehåller 7,9 mg natrium per 10 ml, motsvarande 0,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Vid utspädning med 0,9% natriumkloridlösning till en tiondel innehåller detta läkemedel upp till 613,4 mg natrium (huvudkomponent i koksalt/bordssalt) per administrerad dos. Detta motsvarar 31,05% av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller 39,1 mg natrium per 50 ml påse eller injektionsflaska, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Vid utspädning med 0,9% natriumkloridlösning till en tiondel innehåller detta läkemedel upp till 4049 mg natrium (huvudkomponent i koksalt/bordssalt) per administrerad dos. Detta motsvarar 205% av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller 79 mg natrium per 100 ml påse eller injektionsflaska, motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 1,65 g glukos per 50 ml påse eller injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter med diabetes mellitus.

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg glukosmonohydrat per 100 ml påse eller injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter med diabetes mellitus.

Försiktighet

Paracetamol bör användas med försiktighet vid:

- hepatocellulär insufficiens
- allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- kronisk alkoholism
- kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation)
- dehydrering
- glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (som kan leda till hemolytisk anemi)

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.

Särskild försiktighet måste iaktas vid samtidig administrering av enzyminducerande substanser (se avsnitt 4.9).

Samtidig användning av paracetamol (4 g per dag i minst 4 dagar) och orala antikoagulantia kan leda till mindre förändringar av INR-värden. I dessa fall är ökad övervakning av INR-värden nödvändig under den samtidiga användningen samt under en vecka efter utsättande av paracetamol.

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av intravenös administrering av paracetamol är begränsad.

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.

Reproduktionsstudier på djur har ej genomförts med den intravenösa beredningsformen av paracetamol.

Paracetamol Panpharma får trots det endast användas under graviditet efter en noggrann nytta/riskbedömning. I detta fall måste rekommenderad dosering och behandlingstid noggrant följas.

Amning

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjölk i små mängder. Inga oönskade effekter har rapporterats hos diande spädbarn. Paracetamol Panpharma kan därför användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Liksom för alla läkemedel som innehåller paracetamol är biverkningar sällsynta (>1/10 000, <1/1 000) eller mycket sällsynta (<1/10 000). Dessa beskrivs nedan.

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

Smärta eller en brännande känsla på injektionsstället har rapporterats, vilken kan bero på den hastighet med vilken infusionen ges och vilken inte nödvändigtvis försvinner vid sänkt infusionshastighet.

Erytem, rodnad, klåda och takykardi har rapporterats i några fall.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Överkänslighetsreaktioner, från enkla hudutslag eller nässelutslag till anafylaktisk chock, vilka kräver att behandlingen avbryts har rapporterats i mycket sällsynta fall.

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

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

Symtom uppkommer vanligen inom 24 timmar och innefattar: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärter.

Överdoserings med 7,5 g paracetamol eller mer som engångsdos till vuxen, eller 140 mg/kg kroppsvikt som en engångsdos till barn, orsakar levercytolys som kan leda till fullständig och irreversibel nekros, resulterande i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidos och encefalopati som kan leda till koma och död.

Samtidigt ses förhöjda nivåer av levertransaminas (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin. Även sänkta protrombinnivåer kan uppträda 12 till 48 timmar efter administrering.

Kliniska symtom på leverskada observeras vanligen efter två dagar och når maximum efter 4–6 dagar.

Akutåtgärder:

- Omedelbar intagning på sjukhus
- Innan behandling påbörjas, tas så snart som möjligt efter överdosen ett blodprov för bestämning av paracetamolkoncentration i plasma.
- Behandling av en överdos inkluderar oral eller intravenös administrering av antidoten N-acetylcystein (NAC), 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: Övriga analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BE01

Den exakta mekanismen för de analgetiska och antipyretiska egenskaperna hos paracetamol är ännu ej fastställd och kan involvera centrala och perifera effekter.

Paracetamol Panpharma börjar ge smärtlindring inom 5–10 minuter efter att administreringen har påbörjats. Maximal analgetisk effekt uppnås inom 1 timme och effekten kvarstår normalt i 4–6 timmar.

Paracetamol Panpharma ger febernedsättning inom 30 minuter efter att administreringen har påbörjats och den antipyretiska effekten kvarstår i minst 6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

VUXNA

Absorption

Paracetamol visar en linjär farmakokinetisk profil efter en engångsdos på upp till 2 g, samt efter upprepad administrering under 24 timmar.

Paracetamols biotillgänglighet efter infusion av 500 mg och 1 g Paracetamol Panpharma är i samma storleksordning som den som observeras efter infusion av 1 g och 2 g propacetamol (innehållande 500 mg respektive 1 g paracetamol).

Den maximala plasmakoncentration (C_{max}) av paracetamol som ses i slutet av en 15-minuters intravenös infusion av 500 mg och 1 g Paracetamol Panpharma är ca 15 mikrogram/ml respektive 30 mikrogram/ml.

Distribution

- Paracetamols distributionsvolym är ca 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 från 20 minuter efter infusion.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två huvudvägar: glukuronidkonjugering och sulfatkonjugering. Den sistnämnda vägen blir snabbt mättad vid doseringar överskridande terapeutisk dos. En liten del (mindre än 4 %) omvandlas av cytokrom P450 till en reaktiv intermediär (N-acetylbensokinonimin), som vid normal användning snabbt detoxifieras av reducerat glutation och utsöndras via urinen efter konjugering med cystein och merkaptursyra. Vid kraftig överdosering ökar dock mängden av denna toxiska metabolit.

Eliminering

Paracetamols metaboliter 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.

FULLGÅNGNA NYFÖDDA BARN, SPÄDBARN OCH BARN

Paracetamols farmakokinetiska parametrar hos spädbarn och barn liknar dem som observeras hos vuxna, med undantag för halveringstiden i plasma, vilken är något kortare (1,5 till 2 timmar). Hos nyfödda är halveringstiden i plasma längre än hos spädbarn, ca 3,5 timmar. Nyfödda, spädbarn och barn upp till 10 år utsöndrar betydligt mindre glukuronidkonjugerade derivat och mer sulfatkonjugerade derivat än vuxna.

*Tabell. Åldersrelaterade farmakokinetiska värden (standardiserad clearance: $*CL_{std}/F_{oral}$ ($L \cdot h^{-1} 70kg^{-1}$) presenteras nedan.*

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

* CL_{std} är en uppskattning av CL för populationen

Särskilda patientgrupper

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 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är elimineringstiden för glukuronid- och sulfatkonjugerade derivat 3 gånger längre än hos friska försökspersoner.

När paracetamol ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bör därför det kortaste intervallet mellan varje administrering ökas till 6 timmar (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 visade inte några andra särskilda risker för människa utöver den information som finns i andra avsnitt av produktresumén.

Studier av lokal tolerans hos råtta och kanin visade god tolerans för Paracetamol Panpharma 10 mg/ml infusionsvätska.

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

Glukosmonohydrat
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Natriumcitratdihydrat
Natriumhydroxid eller saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas, får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader för injektionsflaskor
18 månader för påsar

Efter spädning:

Efter spädning i 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning visats i 2 timmar vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda förvaringsanvisningar för injektionsflaskor av glas:

Förvaras vid högst 25°C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen (asken).

Särskilda förvaringsanvisningar för påsar av PVC

Före öppnande av den yttre påsen: förvaras vid högst 25 °C. Förvara påsen i ytterkartongen.

Efter öppnande av den yttre påsen: det rekommenderas att lösningen används omedelbart.

Produktens stabilitet i ljus har dock visats i minst 24 timmar.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml färglös injektionsflaska av typ II-glas. Förpackningsstorlekar på 10 eller 50 injektionsflaskor.
50 eller 100 ml färglös injektionsflaska av typ II-glas. Förpackningsstorlekar på 10 eller 12 injektionsflaskor.

50 ml eller 100 ml påse (PVC). Förpackningsstorlekar på 10, 12 eller 50 påsar.

10, 50 eller 100 ml injektionsflaska av glas är försluten med halogenerad butylpropp.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning skall kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PANPHARMA
ZI DU CLAIRAY
35133 LUITRÉ
FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26934

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-02-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-01-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-04