

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol Teva 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg paracetamol

En 100 ml-påse innehåller 1000 mg paracetamol

Hjälpämne:

En ml innehåller 0,1 mg natriummetabisulfit (E223).

En ml innehåller 0,0356 mmol (0,82 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös eller svagt brunaktig.

pH: 4,5 - 6,5

Osmolaritet: 270 - 320 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol Teva 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.

Endast för användning till vuxna, ungdomar och barn som väger över 33 kg.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering:

Dosering baserad på patientvikt (se doseringstabell nedan)

Patientvikt	Singeldos	Volym per administration	Maximal volym av Paracetamol Teva (10 mg/ml) per administration baserad på övre viktgränser för grupp (ml)***	Maximal daglig dos**
> 33 kg och ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg Får ej överskrida 3 g
> 50 kg med ytterligare	1 g	100 ml	100 ml	3 g

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

****Maximal daglig dos:** Den maximala dagliga dosen som presenteras i tabellen ovan gäller för patienter som inte får andra läkemedel innehållande paracetamol och bör anpassas med hänsyn tagen till sådana produkter.

*****Patienter som väger mindre kräver mindre volymer.**

Det minsta intervallet mellan varje administration måste vara minst 4 timmar.

Det minsta intervallet mellan varje administration till patienter med svår njurinsufficiens måste vara minst 6 timmar.

Maximalt 4 doser ska ges inom 24 timmar.

Ungdomar och vuxna som väger mer än 50 kg

1000 mg paracetamol per administrering, dvs. en 100 ml-påse, upp till 4 gånger per dygn.

Intervallet mellan varje administrering skall vara minst 4 timmar.

Maximal daglig dos får ej överskrida 4000 mg.

Paracetamol Teva 100 ml-påse skall endast användas till patienter som väger över 33 kg.

Allvarlig njurinsufficiens:

När paracetamol ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bör dosen reduceras och intervallet mellan varje administrering ökas till minst 6 timmar (se avsnitt 5.2).

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

Maximal daglig dos får ej överskrida 3000 mg (se avsnitt 4.4).

Barn som väger mer än 33 kg (från cirka 11 års ålder), ungdomar och vuxna som väger mindre än 50 kg

15 mg paracetamol/kg per administrering dvs. 1,5 ml lösning/kg upp till 4 gånger per dygn.

Intervallet mellan varje administration skall vara minst 4 timmar.

Maximal daglig dos får ej överskrida 60 mg/kg (utan att överskrida totalt 3000 mg).

Administreringssätt

Var observant vid förskrivning och administrering av Paracetamol Teva 10 mg/ml infusionsvätska, lösning, för att undvika doseringsmisstag på grund av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan resultera i en oavsiktlig överdos och död. Var noga med att se till att den rätta dosen kommuniceras och delas ut. Vid förskrivning av recept, inkludera både den totala dosen i mg och den totala dosen i volym. Var noga med att se till att dosen mäts upp och administreras exakt.

För intravenös användning.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel skall kasseras.

Paracetamollösningen ges som intravenös infusion under 15 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paracetamol, mot propacetamolhydroklorid (prodrug till paracetamol) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vid svår leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

RISK FÖR FELMEDICINERING

Var observant på att undvika feldosering på grund av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan leda till en oavsiktlig överdos 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 medicinering varken 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 kulmen vanligen efter 4-6 dagar. Behandling med antidot skall ges så snart som möjligt (se avsnitt 4.9).

Paracetamol bör användas med försiktighet vid:

- leverinsufficiens
- allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 samt 5.2)
- kronisk alkoholism
- kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation)
- dehydrering.

Detta läkemedel innehåller 3,56 mmol (eller 82 mg) natrium per 100 ml. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Detta läkemedel innehåller natriummetabisulfit (E223). Kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

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.
- Samtidigt intag av enzyminducerande substanser skall ske med försiktighet (se avsnitt 4.9).
- Samtidig användning av paracetamol (4 g per dag i minst 4 dagar) och orala antikoagulantia kan leda till mindre ändringar av INR-värden. I dessa fall bör 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

Klinisk erfarenhet av intravenös administrering av paracetamol är begränsad. Epidemiologiska data från användning av orala terapeutiska doser av paracetamol visar inga biverkningar med avseende på graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa.

Prospektiva data från graviditeter som exponerats för överdoser visade ingen ökning av risken för missbildningar hos fostret.

Reproduktionsstudier på djur har ej genomförts med den intravenösa beredningsformen av paracetamol. Studier med oral tillförsel visade inga missbildningar eller toxiska effekter på fostret.

Paracetamol bör dock endast användas under graviditet efter en noggrann nytta/riskbedömning. I detta fall måste rekommenderad dosering och duration av behandlingen noggrant följas.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Liksom för alla preparat som innehåller paracetamol är biverkningar sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). De beskrivs nedan.

Organsystem	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, Leukopeni, Neutropeni
Hjärtat	Hypotoni	
Lever och gallvägar	Förhöjda levertransaminaser	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla	Överkänslighetsreaktioner

Ofta förekommande reaktioner vid injektionsstället har rapporterats i kliniska prövningar (smärta och brännande känsla).

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

Fall av erytem, vallning, pruritus och takykardi har rapporterats.

4.9 Överdoser

Det finns risk för leverskada (inklusive fulminant hepatit, leversvikt, kolestatisk hepatit, cytolytisk hepatit), speciellt hos äldre personer, 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 uppkommer vanligen inom de 24 första timmarna och innefattar: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärtor.

Överdoserings med 7,5 g paracetamol eller mer som en enkeldos till vuxen, eller 140 mg/kg kroppsvikt som en enkeldos till barn, orsakar cytolys i levern. Detta kommer sannolikt att medföra en fullständig och irreversibel nekros, resulterande i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati som 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.

Akutåtgärder

- 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 återställt leverfunktion. I mycket allvarliga fall kan dock levertransplantation bli nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lätta analgetika och antipyretika; Anilider.
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 ger smärtlindring inom 5-10 minuter efter infusionsstart. Maximal analgetisk effekt uppnås inom 1 timme och effekten kvarstår normalt 4-6 timmar.

Paracetamol 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 Teva 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:

Paracetamols distributionsvolym är ca 1 l/kg.

Paracetamol är inte bunden 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: glukuronidkonjugering och sulfatkonjugering. 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 glukuronid-konjugat (60-80%) och sulfat-konjugat (20-30%). Mindre än 5 % elimineras oförändrat.

Halveringstiden i plasma är 2,7 timmar och total clearance är 18 l/timme.

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 (kreatinin-clearance ≤ 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 hos råtta och kanin visade på god tolerans.

Frånvaro av fördröjd kontaktöverkänslighet har testats på marsvin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumacetat trihydrat

natriumcitrat

natriummetabisulfid (E223)

mannitol (E421)

ättiksyra, koncentrerad (för justering av pH)

vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Paracetamol Teva skall inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart såvida inte öppningsproceduren utesluter risk för mikrobiell kontamination. Om den ej användes omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Ytterpåse av aluminium: Förvara 100 ml-påsen i den yttre aluminiumpåsen. Ljuskänsligt.

Ytterpåse av plast: Förvara 100 ml-påsen i den yttre plastpåsen och förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml infusionspåsar försedda med en eller två infusionsportar (SFC, single function connection) förseglade med syntetiska isopren gummiproppar och flipp-off-hätta. Infusionspåsar förvaras i en ytterpåse av aluminium med ett klart fönster eller i en ytterpåse av plast. Påsar förvaras i pappkartonger.

Förpackningsstorlekar om 5, 10, 20 eller 30 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller förpackningstyper att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet bör före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Ej använt läkemedel skall kasseras.

Steriliseringsprocessen kan ge upphov till fukt mellan påsen och ytterförpackningen. Detta påverkar inte kvaliteten hos lösningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45309

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-05-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2013-07-04