

25. september 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Paracetamol "B. Braun", infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
27739

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Paracetamol "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Én ml infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg paracetamol.
Hver 10 ml ampul indeholder 100 mg paracetamol
Hver 50 ml flaske indeholder 500 mg paracetamol.
Hver 100 ml flaske indeholder 1000 mg paracetamol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Infusionsvæske, opløsning.
Opløsningen er klar og farveløs til let lyserød-orangeagtig. Perceptionen kan variere.
Teoretisk osmolaritet 305 mOsm/l
pH 4,5 – 5,5

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Paracetamol "B. Braun" er indiceret til:

- kortvarig behandling af moderat smerte, især efter operation
- kortvarig behandling af feber

Når intravenøs administration er klinisk berettiget ved akut behov for behandling af smerte eller hypertermi, og/eller når andre administrationsveje ikke er mulige.

4.2 Dosering og administration
100 ml flasken er forbeholdt voksne, unge og børn, der vejer over 33 kg.

50 ml flasken er forbeholdt mindre børn og børn, der vejer mere end 10 kg og op til 33 kg.

10 ml ampullen er forbeholdt nyfødte, der er født til tiden, spædbørn og mindre børn, der vejer op til 10 kg.

Effective

Dosering:

Den dosis, der skal administreres, og den flaskestørrelse, der skal anvendes, afhænger udelukkende af patientens vægt. Den mængde, der skal administreres, må ikke overstige den fastlagte dosis. Hvis relevant, skal den ønskede mængde fortyndes med en passende infusionsvæske inden administration (se pkt. 6.6), eller der skal anvendes en infusionspumpe.

Doseringen er baseret på patientens vægt (se doseringstabellen herunder)

10 ml ampul				
Patientens vægt	Dosis pr. administration	Volumen pr. administration	Maksimalt volumen af Paracetamol "B. Braun" (10 mg/ml) pr. administration baseret på øvre vægtgrænse af gruppen (ml)***	Maksimal daglig dosis**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg

50 ml flaske				
Patientens vægt	Dosis pr. administration	Volumen pr. administration	Maksimalt volumen af Paracetamol "B. Braun" (10 mg/ml) pr. administration baseret på øvre vægtgrænse af gruppen(ml) ***	Maksimal <u>daglig</u> dosis**
>10 kg til ≤33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg må ikke overstige 2 g
100 ml flaske				
Patientens vægt	Dosis pr. administration	Volumen pr. administration	Maksimalt volumen af Paracetamol "B. Braun" (10 mg/ml) pr. administration baseret på øvre vægtgrænse af gruppen (ml)***	Maksimal daglig dosis**
>33 kg til ≤50 kg	15 mg/kg	1,5ml/kg	75 ml	60 mg/kg må ikke overstige 3 g

Effective

>50 kg med yderligere risikofaktorer for hepatotoksicitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg uden yderligere risikofaktorer for hepatotoksicitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***Præmature nyfødte:**

Der foreligger ingen sikkerheds- og effektdata for præmature nyfødte (se også pkt. 5.2)

****Maksimal daglig dosis:**

Den maksimale daglige dosis, som vist i skemaet ovenfor, gælder patienter, der ikke anvender andre lægemidler, der indeholder paracetamol og bør justeres tilsvarende ved at tage disse lægemidler i betragtning.

*** Patienter, der vejer mindre, har behov for et mindre volumen.

Der skal være mindst 4 timer mellem hver administration.

Der skal være mindst 6 timer mellem hver administration hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

Der må ikke gives mere end 4 doser indenfor 24 timer.

Alvorlig nyreinsufficiens:

Når der gives paracetamol til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), anbefales det at reducere dosis og øge minimumsintervallet mellem hver administration til 6 timer (se pkt. 5.2).

Voksne med hepatocellulær insufficiens, kronisk alkoholisme, kronisk fejlnæring (lave reserver af hepatisk glutathion), dehydrering:

Den maksimale daglige dosis må ikke overskride 3 g (se pkt. 4.4).

Administration

Vær særligt opmærksom ved ordination og administration af Paracetamol "B. Braun" for at undgå doseringsfejl pga. forvirring mellem milligram (mg) og milliliter (ml), der kan føre til utilsigtet overdosis og dødsfald. Vær opmærksom på, at den rigtige dosis bliver kommunikeret og doseret. Ved udskrivning af recepter bør både den totale dosis i mg og den totale dosis i volumen (ml) angives. Vær opmærksom på, at dosis er nøjagtigt afmålt og administreret.

Intravenøs anvendelse.

Paracetamol-opløsningen indgives som en 15-minutters intravenøs infusion.

Patienter der vejer ≤ 10 kg:

- Voluminet, der skal administreres, bør trækkes ud af ampullen og opløses i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning,

eller en kombination af begge opløsninger, op til en tiendedel (1 del Paracetamol "B. Braun" i 9 dele fortyndingsmiddel) og administreres over 15 minutter. Se også pkt. 6.6.

- En 5 eller 10 ml sprøjte bør bruges til at afmåle dosis, der er passende til vægten af barnet og det ønskede volumen. Dog bør dette aldrig overstige 7,5 ml pr dosis.
- Brugeren bør henvises til produktinformationen for doseringsguidelines.

Paracetamol "B. Braun" kan også fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning, eller en kombination af begge opløsninger, op til en tiendedel (1 del Paracetamol "B. Braun" i 9 dele fortyndingsmiddel). I så fald, skal den fortyndede opløsning anvendes indenfor 1 time efter tilberedning (inklusive infusionstiden).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Kun til éngangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.

Før administration skal produktet inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs eller let lyserød-orangeagtig, og beholderen og dens forsegling er ubeskadiget.

Som ved alle infusionsopløsninger i beholdere med luftrum, bør der huskes på, at omhyggelig monitorering er nødvendig, særligt ved infusionens afslutning, uanset administrationsvej. Denne monitorering ved infusionens afslutning gælder i særlig grad ved infusioner ad central vej for at undgå luftemboli.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for paracetamol, propacetamolhydrochlorid (prodrug til paracetamol) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Tilfælde af svær hepatocellulær insufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

RISIKO FOR MEDICINERINGSFEJL
Vær opmærksom på at undgå fejl, der skyldes forvirring mellem milligram (mg) og milliliter (ml), der kan føre til utilsigtet overdosis og dødsfald (se pkt. 4.2).

Længerevarende eller hyppig brug frarådes. Det anbefales at anvende en passende analgetisk oral behandling, så snart denne administrationsvej er mulig.

For at undgå risiko for overdosering bør det kontrolleres, at der ikke gives anden medicin, der indeholder enten paracetamol eller propacetamol. Det kan være nødvendigt at justere dosis (se pkt. 4.2).

Doser, der er større end de anbefalede, kan medføre risiko for meget alvorlige leverskader. Kliniske tegn og symptomer på leverskade (herunder fulminant hepatitis, leversvigt, kolestatisk hepatitis, cytolytisk hepatitis) ses sædvanligvis først to dage efter administration af lægemidlet, og når sædvanligvis et maksimum 4-6 dage efter administration. Behandling med antidot skal gives hurtigst muligt (se pkt. 4.9).

Paracetamol skal anvendes med forsigtighed i tilfælde af:

- hepatocellulær insufficiens
- alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min.) (se pkt. 4.2 og 5.2)

- kronisk alkoholisme
- kronisk fejlnæring (lave reserver af hepatisk glutathion)
- dehydrering
- patienter, der lider af en genetisk forårsaget G-6-PD-mangel (favisme), forekomsten af en hæmolytisk anæmi er mulig på grund af den reducerede alloktion af glutathion efter administration af paracetamol.

Forsigtighed tilrådes, når paracetamol gives samtidigt med flucloxacillin på grund af den forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA), særligt for patienter med svært nedsat nyrefunktion, sepsis, fejlnæring og andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), så vel som for dem, der anvender maksimale daglige doser af paracetamol. Tæt monitorering anbefales herunder måling af 5-oxoprolin i urinen.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. beholder, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

- **Probenecid** medfører næsten en halvering af paracetamols clearance ved at hæmme dets konjugering med glucuronsyre. Der skal overvejes en reduceret dosis paracetamol ved samtidig anvendelse med probenecid.
- **Salicylamid** kan forlænge paracetamols eliminationshalveringstid.
- Der skal udvises forsigtighed ved samtidig indtagelse af **enzyminducerende stoffer** (se pkt. 4.9).
- Samtidig brug af paracetamol (4000 mg pr. dag i mindst 4 dage) og **orale antikoagulantia** kan medføre små variationer i INR-værdier. I dette tilfælde skal monitoreringen af INR-værdierne øges, så længe den samtidige administration varer samt i 1 uge efter seponering af behandling med paracetamol
- Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med **flucloxacillin**, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap, særligt hos patienter med risikofaktorer (se afsnit 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

En stor mængde data for gravide kvinder peger hverken på risiko for misdannelser eller toksicitet hos fosteret/den nyfødte. Epidemiologiske studier af den neurologiske udvikling hos børn, der eksponeres for paracetamol i uterus, viser inkonklusive resultater.

Paracetamol kan anvendes under graviditet hvis det er klinisk indiceret, men bør tages i den laveste effektive dosis, så kort tid som muligt og med lavest mulige hyppighed.

Amning:

Efter peroral administration udskilles paracetamol i human mælk i små mængder. Der er ikke rapporteret om bivirkninger hos børn, der ammes. Paracetamol "B. Braun" kan derfor anvendes til ammende kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

4.8 Bivirkninger

Som for alle andre paracetamol-produkter er bivirkninger sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjældne ($< 1/10.000$). De er beskrevet herunder:

Systemorganklasse	Sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjældne ($< 1/10.000$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
<i>Blod og lymfesystem</i>	—	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni	—
<i>Immunsystemet</i>	—	Overfølsomhedsreaktion (1, 3)	—
<i>Hjerte</i>	—	—	Takykardi (2)
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Hypotension	—	Hedeture (2)
<i>Lever og galdeveje</i>	Forhøjede niveauer af levertransaminaser	—	—
<i>Hud og subkutane væv</i>	—	Alvorlige hudreaktioner (3)	Pruritus, (2) Erythem (2)
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Utilpashed	—	—

- (1) Meget sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner lige fra simpelt hududslæt eller urticaria til anafylaktisk shock er rapporteret og kræver seponering af behandling.
 (2) Isolerede tilfælde.
 (3) Meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner er rapporteret.

Der er blevet rapporteret om hyppige bivirkninger på injektionsstedet under kliniske forsøg (smerte og brændende fornemmelse).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er risiko for leverskade (herunder fulminant hepatitis, leversvigt, kolestatisk hepatitis, cytolytisk hepatitis) især hos ældre, mindre børn, patienter med leversygdom, ved kronisk alkoholisme, hos patienter med kronisk fejlernæring og hos patienter, som tager enzyminduktorer. Overdosering kan være dødelig i disse tilfælde.

Symptomer opstår sædvanligvis inden for de første 24 timer og omfatter: kvalme, opkastning, anoreksi, bleghed og mavesmerter. Akut behandling er nødvendig ved overdosering af paracetamol, selv hvor der ikke er symptomer.

En overdosis, 7,5 g eller mere af paracetamol i en enkelt administration hos voksne eller 140 mg/kg kropsvægt i en enkelt administration hos børn, forårsager hepatisk cytolyse, som sandsynligvis kan inducere fuldstændig og irreversibel nekrose, resulterende i hepatocellulær insufficiens, metabolisk acidose samt encephalopati, hvilket kan forårsage koma og død. Samtidig ses forhøjede niveauer af levertransaminaser (AST, ALT), lactatdehydrogenase og bilirubin sammen med reducerede protrombinniveauer, som kan optræde 12-48 timer efter administration. Kliniske symptomer på leverskade er sædvanligvis evident allerede efter to dage og når et maksimum efter 4-6 dage.

Behandling

Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse.

Inden der påbegyndes behandling, skal der tages en blodprøve til måling af plasmaparacetamol så hurtigt som muligt efter overdoseringen.

Behandlingen omfatter administration af antidotet N-acetylcystein (NAC) enten intravenøst eller oralt, om muligt inden den 10. time. NAC kan dog give nogen grad af beskyttelse også efter 10 timer, men i disse tilfælde gives langvarig behandling.

Symptomatisk behandling.

Der skal udføres leverprøver ved påbegyndelse af behandlingen, og de skal gentages hver 24. time. I de fleste tilfælde normaliseres levertransaminaser i løbet af 1-2 uger med fuld restitution af normal leverfunktion. I meget alvorlige tilfælde kan levertransplantation dog være nødvendig.

4.10 Udlevering **B**

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, andre analgetika og antipyretika, anilider, ATC-kode: N02BE01

Virkningsmekanisme

Den præcise mekanisme af paracetamols analgetiske og antipyretiske egenskaber mangler endnu at blive fastslået, men kan involvere central og perifer virkning.

Farmakodynamisk virkning

Paracetamol "B. Braun" giver smertelindring i løbet af 5-10 minutter efter påbegyndelse af administrationen. Maksimal analgetisk virkning opnås inden for 1 time og varer sædvanligvis 4-6 timer.

Paracetamol "B. Braun" nedsætter feber inden for 30 minutter efter påbegyndelse af administrationen med en varighed af den antipyretiske virkning på mindst 6 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voksne

Absorption:

Paracetamols farmakokinetik er lineær op til 2 g efter enkelt administration og efter gentagen administration i løbet af 24 timer.

Paracetamols biotilgængelighed efter infusion af 500 mg og 1 g Paracetamol "B. Braun" svarer til, hvad der observeres efter infusion af 1 g og 2 g propacetamol (indeholdende henholdsvis 500 mg og 1 g paracetamol). Paracetamols maksimale plasmakonzentration (C_{max}), der ses efter 15 minutters intravenøs infusion af 500 mg og 1 g Paracetamol "B. Braun", er henholdsvis ca. 15 mikrogram/ml og 30 mikrogram/ml.

Fordeling:

Paracetamols distributionsvolumen er ca. 1 l/kg.

Paracetamol bindes ikke i udstrakt grad til plasmaproteiner.

Efter infusion af 1 g paracetamol blev der observeret signifikante koncentrationer af paracetamol (ca. 1,5 mikrogram/ml) i cerebrospinalvæsken 20 minutter efter infusionen og derefter.

Biotransformation:

Paracetamol metaboliseres hovedsageligt i leveren via to større levermekanismer: glucuronsyrekonjugation og svovlsyrekonjugation. Den sidstnævnte mekanisme mættes hurtigt ved doser, som overstiger de terapeutiske doser. En lille andel (mindre end 4 %) metaboliseres af cytokrom P450 til et reaktivt intermedium (N-acetylbenzoquinonimin), der under normale anvendelsesforhold hurtigt afgiftes af reduceret glutathion og elimineres i urinen efter konjugering med cystein og mercaptopurinsyre. Dog øges mængden af denne toksiske metabolit ved massiv overdosering.

Elimination:

Paracetamols metabolitter udskilles primært i urinen. 90 % af den administrerede dosis udskilles inden for 24 timer, primært som konjugater af glucuronid (60-80 %) og sulfat (20-30 %). Mindre end 5 % udskilles i uændret form. Plasmahalveringstiden er 2,7 timer og den samlede kropsclearance er 18 l/time.

Nyfødte, spædbørn og børn:

De farmakokinetiske parametre for paracetamol, der er observeret hos spædbørn og børn, svarer til, hvad der er observeret hos voksne med undtagelse af plasmahalveringstiden, som er lidt kortere (1,5-2 timer) end hos voksne. Hos nyfødte er plasmahalveringstiden længere end hos spædbørn, dvs. ca. 3,5 timer. Nyfødte, spædbørn og børn op til 10 år udskiller signifikant mindre glucuronid- og mere sulfatkonjugat end voksne.

Tabel – Aldersrelaterede farmakokinetiske værdier (standardiseret clearance,

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

Alder	Vægt (kg)	$CL_{std}/F_{oral} (l \times t^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$
40 uger efter undfangelse	3,3	5,9
3 måneder efter fødsel	6	8,8
6 måneder efter fødsel	7,5	11,1
1 år efter fødsel	10	13,6

2 år efter fødsel	12	15,6
5 år efter fødsel	20	16,3
8 år efter fødsel	25	16,3

*CL_{std} er populationsestimatet for CL

Særlige populationer:

Nyreinsufficiens:

I tilfælde af alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance 10-30 ml/min.) er eliminationen af paracetamol lidt forsinket, og eliminationshalveringstiden ligger i intervallet 2-5,3 timer. For glucuronid- og sulfatkonjugat er eliminationshastigheden 3 gange langsommere hos individer med alvorlig nyreinsufficiens end hos raske forsøgspersoner. Derfor bør det minimale interval mellem hver administration forhøjes til 6 timer, når paracetamol gives til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min.) (se pkt. 4.2.).

Ældre:

Paracetamols farmakokinetik og metabolisme er uændret hos ældre. Der kræves ingen dosisjustering hos denne population.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata studier

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, ud over hvad der fremgår af andre afsnit i produktresumet.

Studier af lokal tolerance af paracetamol hos rotter og kaniner viste god tolerabilitet. Udeblivelse af forsinket kontaktoverfølsomhed er blevet afprøvet på marsvin.

Der foreligger ikke konventionelle studier, hvor man har anvendt aktuelt anerkendte standarder for evaluering af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumcitratdihydrat
Eddikesyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Paracetamol "B. Braun" må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet:

2 år.

Efter anbrud

Infusionen skal påbegyndes umiddelbart efter tilslutning af beholderen til infusionssættet.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug (herunder infusionstid) for opløsningerne, der er angivet i pkt. 6.6, er blevet påvist for 48 timer ved 23 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter anbrud og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flasker af polyethylen med lav densitet, indhold: 50 ml, 100 ml

Ampul af polyethylen med lav densitet, indhold: 10 ml

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Paracetamol "B. Braun" kan fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid infusionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, eller en kombination af begge opløsninger, op til en tiendedel. Se også pkt. 4.2. Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringstid efter fortynding.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG,
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

48517

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

15. marts 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. september 2023