

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paracetamol B. Braun 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml infusjonsvæske inneholder 10 mg paracetamol.
Hver ampulle på 10 ml inneholder 100 mg paracetamol.
Hver flaske på 50 ml inneholder 500 mg paracetamol.
Hver flaske på 100 ml inneholder 1000 mg paracetamol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt rosa-oransje. Fargeoppfattelsen kan variere.

Teoretisk osmolaritet 305 mOsmol/l

pH 4,5–5,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Paracetamol B. Braun er indisert til:

- kortvarig behandling av moderate smerter, særlig etter kirurgi,
- kortvarig behandling av feber,

når intravenøs administrasjon er klinisk begrunnet ved et akutt behov for å behandle smerte eller hypertermi og/eller når andre administrasjonsveier ikke er mulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Flasken på 100 ml brukes kun til voksne, ungdom og barn som veier over 33 kg.

Flasken på 50 ml brukes kun til småbarn og barn som veier over 10 kg og opptil 33 kg.

Ampullen på 10 ml brukes kun til nyfødte født på termin, spedbarn og småbarn som veier opptil 10 kg.

Dosering

Dosen som skal administreres og flaskestørrelsen som skal brukes, er utelukkende avhengig av pasientens vekt. Volumet som skal administreres må ikke overskride den fastsatte dosen. Dersom det er aktuelt må ønsket volum fortynnes i en egnet infusjonsoppløsning før administrasjon (se pkt. 6.6) eller det må brukes en sprøytepumpe.

Dosering basert på pasientens vekt (se doseringstabellen under).

Ampulle på 10 ml

Pasientens vekt	Dose per administrasjon	Volum per administrasjon	Maks. volum av Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) per administrasjon, basert på øvre vektgrense i gruppen (ml)***	Maksimal <u>døgndose</u> **
≤10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg

Flaske på 50 ml				
Pasientens vekt	Dose per administrasjon	Volum per administrasjon	Maks. volum av Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) per administrasjon, basert på øvre vektgrense i gruppen (ml)***	Maksimal <u>døgndose</u> **
>10 kg til ≤33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg uten å overskride 2 g

Flaske på 100 ml				
Pasientens vekt	Dose per administrasjon	Volum per administrasjon	Maks. volum av Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) per administrasjon, basert på øvre vektgrense i gruppen (ml)***	Maksimal <u>døgndose</u> **
>33 kg til ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg uten å overskride 3 g
>50 kg med ytterligere risikofaktorer for levertoksisitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg og ingen ytterligere risikofaktorer for levertoksisitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Premature nyfødte:

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerhet og effekt hos premature nyfødte (se også pkt. 5.2).

** Maksimal døgndose:

Maksimal døgndose som er angitt i tabellen ovenfor er til pasienter som ikke får andre preparater som inneholder paracetamol. Dosen bør justeres dersom slike legemidler benyttes.

***Pasienter som veier mindre vil trenge mindre volumer.

Minimumsintervallet mellom hver administrasjon må være minst 4 timer.

Minimumsintervallet mellom hver administrasjon hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon må være minst 6 timer.

Det skal ikke gis mer enn 4 doser i løpet av 24 timer.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon:

Når paracetamol gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt), anbefales det å redusere dosen og øke minimumsintervallet mellom hver administrasjon til 6 timer (se pkt. 5.2).

Voksne med hepatocellulær insuffisiens, kronisk alkoholisme, kronisk underernæring (lave reserver av hepatisk glutation), dehydrering:

Maksimal døgndose må ikke overskride 3 g (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Forsiktighet må utvises ved forskrivning og administrasjon av Paracetamol B. Braun for å unngå feildosering på grunn av forveksling mellom milligram (mg) og milliliter (ml), noe som kan føre til utilsiktet overdosering og død. Pass på at riktig dose formidles og administreres. Ved forskrivning må den totale dosen angis både i mg og volum. Det er viktig å sikre at dosen måles og administreres nøyaktig.

Intravenøs bruk.

Paracetamoloppløsningen administreres som en 15-minutters intravenøs infusjon.

Pasienter med kroppsvekt ≤ 10 kg:

- Volumet som skal administreres skal trekkes ut av ampullen og fortynnes opptil 10 ganger i en natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller i en kombinasjon av disse to (én volumenhet Paracetamol B. Braun i ni volumenheter fortynningsvæske) og administreres over 15 minutter. Se også pkt. 6.6.
- Det skal benyttes en 5 eller 10 ml sprøyte for å måle riktig dose i henhold til barnets vekt og ønsket volum. Dette skal imidlertid aldri overstige 7,5 ml per dose.
- Brukeren skal henvises til produktinformasjonen for retningslinjer vedrørende dosering.

Paracetamol B. Braun kan fortynnes opptil 10 ganger i en natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller i en kombinasjon av disse to (én volumenhet Paracetamol B. Braun i ni volumenheter fortynningsvæske). I slike tilfeller skal den fortynnete oppløsningen brukes innen én time etter tilberedning (inkludert infusjonstid).

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Før administrasjon skal preparatet undersøkes visuelt for partikler og misfarging. Skal kun brukes hvis oppløsningen er klar, fargeløs eller svakt rosa-oransje og beholderen og lokket er uten skade.

Som for alle infusjonsvæsker som leveres i beholdere med luftrom, er nøye overvåking nødvendig ved slutten av infusjonen, uansett administrasjonsvei. Denne overvåkingen ved slutten av infusjonen gjelder spesielt ved sentral infusjon, for å unngå luftemboli.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor paracetamol, propacetamolhydroklorid (prodrug av paracetamol) eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hepatocellulær insuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

RISIKO FOR FEILMEDISINERING

Pass på å unngå feildosering på grunn av forveksling mellom milligram (mg) og milliliter (ml), noe som kan føre til utilsiktet overdosering og død (se pkt. 4.2).

Langvarig eller hyppig bruk frarådes. Det anbefales at en egnet analgetisk oral behandling brukes så snart denne administrasjonsveien er mulig.

For å unngå risikoen for overdosering, må det kontrolleres at ingen av de andre legemidlene som administreres inneholder paracetamol eller propacetamol. Det kan kreve dosejustering (se pkt. 4.2).

Høyere doser enn anbefalt medfører risiko for svært alvorlig leverskade. Kliniske tegn og symptomer på leverskade (inkludert fulminant hepatitt, leversvikt, kolestatisk hepatitt, cytolytisk hepatitt) ses vanligvis først etter to dagers legemiddeladministrasjon, vanligvis med et maksimum etter 4–6 dager. Behandling med antidot gis så snart som mulig (se pkt. 4.9).

Paracetamol brukes med forsiktighet ved:

- hepatocellulær insuffisiens
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt) (se pkt. 4.2 og 5.2)
- kronisk alkoholisme
- kronisk underernæring (lave reserver av hepatisk glutatation)
- dehydrering
- pasienter som lider av en genetisk G-6-PD-mangel (favisme). Hemolytisk anemi kan forekomme på grunn av redusert allokasjon av glutatation etter administrasjon av paracetamol

Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloksacillin, på grunn av en økt risiko for metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutatationmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), samt de som bruker maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåking, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per beholder, dvs. det er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

- **Probenecid** forårsaker en nesten halvering i clearance av paracetamol ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre. En reduksjon i paracetamoldosen bør vurderes dersom preparatet skal brukes samtidig med probenecid.
- **Salisylamid** kan forlenge elimineringshalveringstiden til paracetamol.
- Det bør utvises forsiktighet ved samtidig inntak av **enzyminduserende forbindelser** (se pkt. 4.9).
- Samtidig bruk av paracetamol (4000 mg per dag i minst 4 dager) og **orale antikoagulanter** kan føre til små variasjoner i INR-verdier. I slike tilfeller må INR-verdiene overvåkes i perioden med samtidig bruk, samt i 1 uke etter at paracetamolbehandlingen er avsluttet.
- Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med **flukloksacillin**, da samtidig inntak har blitt forbundet med metabolsk acidose med høyt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser, eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevral utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater.

Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amming:

Etter oral administrasjon skilles paracetamol ut i morsmelk i små mengder. Ingen bivirkninger er rapportert hos spedbarn som ammes. Paracetamol B. Braun kan derfor brukes av ammende kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Som for alle paracetamolpreparater er bivirkninger sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Bivirkningene beskrives nedenfor:

Organklassesystem	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	—	Trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni	—
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	—	Overfølsomhetsreaksjon (1)	—
<i>Hjertesykdommer</i>	—	—	Takykardi (2)
<i>Karsykdommer</i>	Hypotensjon	—	Flushing (2)
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Økt nivå av levertransaminaser	—	—
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	—	Alvorlige hudreaksjoner (3)	Pruritus (2) Erytem (2)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Malaise	—	—

- (1) Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner i varierende grad, fra enkelt hudutslett eller urtikaria til anafylaktisk sjokk. Disse krever at behandlingen avsluttes.
- (2) Isolerte tilfeller
- (3) Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner er rapportert.

Det er rapportert hyppige bivirkninger ved injeksjonsstedet i kliniske studier (smerter og svie).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er risiko for leverskade (inkludert fulminant hepatitt, leversvikt, kolestatisk hepatitt, cytolytisk hepatitt), særlig hos eldre, hos små barn, hos pasienter med leversykdom, ved kronisk alkoholisme, hos pasienter med kronisk feilernæring og hos pasienter som får enzyminduserende legemidler. Overdosering kan være dødelig i disse tilfellene.

Symptomene oppstår vanligvis i løpet av de første 24 timene og omfatter: kvalme, oppkast, anoreksi, blekhet og magesmerter. Akutt tiltak er nødvendig ved overdosering med paracetamol, selv når det ikke foreligger noen symptomer.

Overdose, etter én enkelt administrasjon av paracetamol på $\geq 7,5$ g hos voksne eller én enkelt administrasjon på 140 mg/kg kroppsvekt hos barn, forårsaker hepatisk cytolyse som trolig vil fremkalle fullstendig og irreversibel nekrose som fører til hepatocellulær insuffisiens, metabolsk acidose og encefalopati, som kan føre til koma og dødsfall. Det er samtidig sett økte nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenase og bilirubin, sammen med reduserte protrombinnivåer som kan oppstå 12–48 timer etter administrasjon. Kliniske symptomer på leverskade er vanligvis først tydelige etter 2 dager og når et maksimum etter 4–6 dager.

Behandling

Umiddelbar sykehusinnleggelse.

Før behandlingen påbegynnes skal det tas en blodprøve for analyse av paracetamol i plasma så snart som mulig etter overdosen.

Behandlingen omfatter administrasjon av antidot, N-acetylcystein (NAC) intravenøst eller oralt, om mulig før 10. time. NAC kan imidlertid gi en viss grad av beskyttelse selv etter 10 timer, men i slike tilfeller gis langvarig behandling.

Symptomatisk behandling.

Levertester skal utføres i begynnelsen av behandlingen og gjentas hver 24. time. I de fleste tilfellene restitueres levertransaminaser til normalt nivå innen 1-2 uker, med fullstendig restitusjon av normal leverfunksjon. I svært alvorlige tilfeller kan imidlertid levertransplantasjon være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, Andre analgetika og antipyretika, anilider,
ATC-kode: N02B E01

Virkningsmekanisme

Den nøyaktige virkningsmekanismen for de analgetiske og antipyretiske egenskapene til paracetamol er enda ikke fastslått. De kan omfatte sentrale og perifere virkninger.

Farmakodynamiske effekter

Paracetamol B. Braun gir smertelindring i løpet av 5–10 minutter etter administrasjonsstart. Maksimal analgetisk effekt oppnås etter 1 time, og varigheten av denne effekten er vanligvis 4–6 timer.

Paracetamol B. Braun reduserer feber innen 30 minutter etter administrasjonsstart, og den antipyretiske effekten varer i minst 6 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voksne

Absorpsjon

Farmakokinetikken til paracetamol er lineær opptil 2 g etter en enkelt administrasjon og etter gjentatt administrasjon i løpet av 24 timer.

Biotilgjengeligheten av paracetamol etter infusjon av 500 mg og 1 g Paracetamol B. Braun er tilsvarende det som er observert etter infusjon av 1 g og 22 g propacetamol (som inneholder henholdsvis 500 mg og 1 g paracetamol). Maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av paracetamol som observeres mot slutten av den intravenøse infusjonen på 15 minutter med 500 mg og 1 g Paracetamol B. Braun er henholdsvis ca. 15 µg/ml og 30 µg/ml.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for paracetamol er ca. 1 liter/kg.

Paracetamol bindes ikke i stor grad til plasmaproteiner.

Etter infusjon av 1 g paracetamol ble signifikante konsentrasjoner av paracetamol (ca. 1,5 µg/ml) observert i cerebrospinalvæsken ved infusjon og 20 minutter etter infusjon.

Biotransformasjon

Paracetamol metaboliseres hovedsakelig i leveren via to hepatiske hovedveier:

glukuronsyrekonjugering og svovelsyrekonjugering. Den siste veien er raskt mettbart ved doser som overskrider terapeutiske doser. En liten andel (mindre enn 4 %) metaboliseres av cytokrom P450 til et reaktivt intermediat (N-acetylbenzokininimin), som under normale bruksforhold detoksifiseres raskt via redusert glutation og elimineres i urinen etter konjugering med cystein og merkaptopurinsyre. Ved kraftig overdosering øker imidlertid mengden av denne toksiske metabolitten.

Eliminasjon

Metabolittene av paracetamol utskilles hovedsakelig i urinen. 90 % av administrert dose utskilles innen 24 timer, hovedsakelig som glukuronidkonjugater (60–80 %) og sulfatkonjugater (20–30 %). Mindre enn 5 % skilles ut uendret. Plasmahalveringstiden er 2,7 timer, og total kroppsclearance er 18 liter/time.

Nyfødte, spedbarn og barn

Farmakokinetikkparametrene til paracetamol som er observert hos spedbarn og barn tilsvarer de som observeres hos voksne, bortsett fra at plasmahalveringstiden er litt kortere (1,5–2 timer) enn hos voksne. Hos nyfødte er plasmahalveringstiden lenger enn hos spedbarn, dvs. rundt 3,5 timer. Nyfødte, spedbarn og barn opptil 10 år utskiller signifikant mindre glukuronid- og mer sulfatkonjugater enn voksne.

Tabell - Aldersrelaterte farmakokinetikkverdier (standardisert clearance, $*Cl_{\text{std}}/F_{\text{oral}}(l \times t^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$)

Alder	Vekt (kg)	$Cl_{\text{std}}/F_{\text{oral}} (l \times t^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1})$
40 uker etter unnfangelse	3,3	5,9
3 måneder postnatalt	6	8,8
6 måneder postnatalt	7,5	11,1
1 år postnatalt	10	13,6
2 år postnatalt	12	15,6
5 år postnatalt	20	16,3
8 år postnatalt	25	16,3

* Cl_{std} er populasjonsestimatet for Cl

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10–30 ml/minutt) er elimineringen av paracetamol noe forsinket, elimineringshalveringstiden er i området 2–5,3 timer. For glukuronid- og sulfatkonjugater er elimineringshastigheten en tredjedel hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Når paracetamol gis til pasienter med alvorlig

nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt), bør minimumsintervallet mellom hver administrasjon økes til 6 timer (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetikken og metabolismen til paracetamol er ikke endret hos eldre personer. Ingen dosejustering er nødvendig i denne populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker utover informasjonen i andre deler av preparatomtalen.

Studier av lokal toleranse av paracetamol hos rotter og kaniner viste god toleranse. Fravær av forsinket kontaktoverfølsomhet er testet hos marsvin.

Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksicitet er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol
Natriumsitratdihydrat
Iseddik (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Paracetamol B. Braun skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:
2 år.

Etter anbrudd:
Infusjonen bør starte umiddelbart etter at beholderen er koblet til infusjonssettet.

Etter fortynning:
Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk (inkludert infusjonstid) for oppløsningene oppført i pkt. 6.6 er vist i 48 timer ved 23 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med lav tetthet. Innhold: 50 ml, 100 ml
Ampulle av polyetylen med lav tetthet. Innhold: 10 ml

Pakningsstørrelser: 20 × 10 ml, 10 × 50 ml, 10 × 100 ml
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Paracetamol B. Braun kan fortynnes opptil 10 ganger i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske eller i en kombinasjon av disse to. Se pkt. 6.3 for holdbarhet etter fortynning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Postadresse:
34209 Melsungen, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8174

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2012
Dato for siste fornyelse: 30. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2022