

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paracetamol Panpharma 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää 10 mg parasetamolia.

Yksi 10 ml:n injektiopullosisältää 100 mg parasetamolia.

Yksi 50 ml:n pussi tai injektiopullosisältää 500 mg parasetamolia.

Yksi 100 ml:n pussi tai injektiopullosisältää 1 g parasetamolia.

Apuaineet: Glukoosimonohydraatti 33 mg/ml, natrium 0,79 mg/ml
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Neste on kirkas ja hiukan kellertävä tai vaaleanruskea.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paracetamol Panpharma on tarkoitettu kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon, etenkin leikkauksen jälkeen, ja kuumeen lyhytaikaiseen hoitoon, kun laskimoon anto on kliinisesti perusteltua kivun tai kuumeen hoitamiseksi kiireellisesti ja/tai kun muiden antoreittien käyttö ei ole mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoon.

10 ml:n lasinen injektiopullo: tarkoitettu vain täysiaikaisten vastasyntyneiden ja alle 10 kg painavien imeväisikäisten hoitoon.

50 ml:n pussi tai lasinen injektiopullo: tarkoitettu vain yli 10 kg ja alle 33 kg painavien imeväisikäisten ja lasten hoitoon.

100 ml:n pussi tai lasinen injektiopullo: tarkoitettu vain aikuisten, nuorten ja yli 33 kg painavien lasten (noin 11-vuotiaiden) hoitoon.

Annostus:

Annostus potilaan painon mukaan (ks. alla oleva annostustaulukko)

Potilaan paino	Kerta-annos mg:na	Kerta-annos ml:na	Paracetamol Panpharma 10 mg/ml:n e nimmäis määrä annosta kohden, perustuen ryhmän painoylärajiin (ml)***	Kokonaisvuorokausiannos e nintään **
≤10 kg *	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
>10 kg – ≤33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, ei kuitenkaan yli 2 g

>33 kg – ≤50kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, ei kuitenkaan yli 3g
>50kg potilaat, joilla kohonnut maksatoksisuuden riski	1 g	100 ml	100 ml	3g
>50 kg potilaat, joilla ei kohonnutta maksatoksisuuden riskiä	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Vastasyntyneet keskukset:** Tietoja valmisteen turvallisuudesta ja tehosta vastasyntyneiden keskosten hoidossa ei ole (ks. kohta 5.2).

****Kokonaisvuorokausiannos enintään:** Yllä olevan taulukon enimmäisvuorokausiannos koskee potilaita, jotka eivät saa muita parasetamolia sisältäviä valmisteita; tarvittaessa enimmäisannosta on tarkistettava muut parasetamolivalmisteet huomioiden.

*** **Vähemmän painaville potilaille annettava pienempiä annoksia.**

Antokertojen välin on oltava vähintään 4 tuntia.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla antokertojen välin on oltava vähintään 6 tuntia.

24 tunnin sisällä annettava korkeintaan 4 annosta.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta:

Kun parasetamolia annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), on suositeltavaa pidentää antoväli vähintään 6 tuntiin (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa, kroonista alkoholismia, kroonista aliravitsemusta (maksan alhainen glutationivarasto) tai nestehukkaa sairastavat aikuiset: kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 3 g (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Huolehdi tarkoin Paracetamol Panpharmaa määrättäessä ja annosteltaessa, että milligrammoja (mg) ei sekoiteta millilitroihin (ml). Yksikköjen sekoittumisesta voi seurata tahaton yliannostus ja kuolema. Huolehdi, että annostuksesta vastaava saa tietää potilaan annoksen ja mittaa sen oikein. Sisällytä lääkemääräyksiin kokonaisannos sekä milligrammoissa että millilitroissa. Huolehdi, että annos mitataan ja annetaan tarkkaan.

Parasetamoli-infusioneste annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

≤10 kg:n painoiset potilaat:

- Potilasryhmälle annettavan lääkeaineen pienen määrän takia Paracetamol Panpharma -injektiopulloa ei tule käyttää sellaisenaan infuusiona
- Annos tulee ottaa pussista ja laimentaa 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisella glukoosiliuoksella enintään 1/10-pitoisuuteen (yksi osa Paracetamol Panpharmaa ja yhdeksän osaa laimennetta). Laimennettu liuos on annettava 15 minuutin infuusiona.
- Lapsen painon ja annettavan määrän mukaan tulee käyttää 5 ml:n tai 10 ml:n ruiskua. Annos ei kuitenkaan koskaan saa ylittää 7,5 ml:aa antokertaa kohden
- Käyttäjää on kehoitettava lukemaan annostusohjeet pakkausselosteesta.

Liuos vedetään injektiopullostsa 0,8 mm (21G) neulalla lävistämällä tulppa pystysuoraan merkitystä kohdasta.

50 ml:n pussi / injektiopullo *Paracetamol Panpharmaa* voidaan laimentaa 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisella glukoosiliuoksella enintään 1/10-pitoisuuteen (yksi osa

Paracetamol Panpharmaa ja yhdeksän osaa laimennetta). Tässä tapauksessa laimennettu liuos on käytettävä tunnin kuluessa sen valmistamisesta (infuusioaika mukaan luettuna)

4.3 Vasta-aiheet

Paracetamol Panpharma on vasta-aiheinen:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä parasetamolille, propasetamolihydrokloridille (parasetamolin aihiolääke) tai Paracetamol Panpharma apuaineille
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

LÄÄKITYSVIRHEIDEN RISKI

Huolehdi tarkoin, että annosteltaessa lääkettä milligrammoja (mg) ei sekoiteta millilitroihin (ml). Yksikköjen sekoittumisesta voi seurata tahaton yliannostus ja kuolema (ks. kohta 4.2).

On suositeltavaa käyttää suun kautta annettavaa kipulääkitystä heti, kun tämä antoreitti on mahdollinen.

Tarkista yliannosriskin välttämiseksi, etteivät muut annetut lääkkeet sisällä joko parasetamolia **tai propasetamolia**.

Suosituksia korkeampiin annoksiin liittyy erittäin vakavan maksavaurion riski. Maksavaurion (**mm. hepatiitti, akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksavaurio, sytolyytinen maksatulehdus**) kliniset oireet ja merkit näkyvät yleensä vasta kahden päivän kuluttua lääkkeen antamisesta, ja huippu osuu tavallisesti 4-6 päivän kohdalle. Antidoottilääkitys on aloitettava välittömästi (ks. kohta 4.9).

Tämä lääkevalmiste sisältää 79 mg natriumia per 100 ml.

Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg glukoosimonohydraattia per millilitra. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on diabetes.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Parasetamolia tulee käyttää varoen seuraavissa tapauksissa:

- maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2))
- krooninen alkoholismi
- krooninen aliravitsemus (maksan alhainen glutationivarasto)
- kuivuminen

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi hidastaa parasetamolin puhdistuman lähes puoleen estämällä sen konjugoitumisen glukuronihapon kanssa. Parasetamoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään samanaikaisesti probenesidin kanssa.

Salisyylamidi voi pidentää parasetamolin eliminaation puoliintumisaikaa.

Entsyymejä indusoivien aineiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.9).

Parasetamolin (4 kg/vrk vähintään 4 vrk ajan) ja suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vähäisiä INR-arvojen muutoksia. INR-arvoja on seurattava normaalia tiheämmin yhteiskäytön aikana ja vielä 1 viikon ajan parasetamolihoidon päättymisen jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Parasetamolin annosta laskimoon raskauden aikana on rajoitetusti kliinisiä kokemuksia. Parasetamolin suun kautta annettavia hoitoannoksia koskevat epidemiologiset tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että se vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen.

Laskimoon annettavaa parasetamolia koskevia lisääntymistutkimuksia ei ole tehty eläimillä. Suun kautta annettavalla parasetamolilla tehdyissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu epämuodostumia tai fetotoksisia vaikutuksia.

Paracetamol Panpharmaa tulee kuitenkin käyttää raskauden aikana vasta, kun hyödyt ja riskit on huolellisesti arvioitu. Annostuksesta ja käytön kestosta annettuja suosituksia on noudatettava tarkoin.

Imetys

Suun kautta otettuna parasetamolia erittyy rintamaitoon pieniä määriä. Imeväisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu. Imettävät naiset voivat siis käyttää Paracetamol Panpharmaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten kaikilla parasetamolivalmisteilla, haittavaikutukset ovat harvinaisia (>1/10 000, <1/1 000) tai hyvin harvinaisia (<1/10 000). Nämä kuvataan alla.

MedDra:n elinjärjestelmäluokka	Harvinainen >1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet
Verisuonisto	Hypotensio	
Maksa ja sappi	Maksan transaminaasien kohonneet määrät	
Veri ja imukudos		Trombosytopenia Leukopenia Neutropenia

Kipua tai polttavaa tunnetta injektio kohdassa on raportoitu. Tämä voi johtua infuusion antonopeudesta eikä välttämättä lopu infuusionopeutta pienentämällä.

Joissakin tapauksissa on raportoitu eryteemaa, punoitusta, kutinaa ja takykardiaa.

Vakavia yliherkkyysoireita on raportoitu hyvin harvoin. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu yliherkkyysoireita, jotka vaihtelevat ihottumasta tai nokkosihottumasta anafylaktiseen sokkiin, jolloin hoito on keskeytettävä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

On olemassa maksavaurion vaara (mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti), erityisesti vanhuksilla, pikkulapsilla, potilailla, joilla on maksasairaus sekä kroonisesta alkoholismista tai kroonisesta aliravitsemuksesta kärsivillä potilailla ja entsyymien induktoreita saavilla potilailla. Näissä tapauksissa yliannos voi johtaa kuolemaan.

Oireet ilmenevät yleensä 24 tunnin sisällä ja niihin kuuluvat: pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakipu.

Yliannostus, aikuisilla vähintään 7,5 g parasetamolia kerta-annoksena ja lapsilla 140 mg/painokilo kerta-annoksena aiheuttaa maksasolujen hajoamista, joka todennäköisesti johtaa täydelliseen ja palautumattomaan nekroosiin, ja sen seurauksena maksan vajaatoimintaan, metaboliseen asidoosiin ja enkefalopatiaan, joka voi johtaa koomaan ja kuolemaan.

Samanaikaisesti on todettu maksan transaminaasiarvojen (AST, ALT), laktaattidehydrogenaasi- ja bilirubiiniarvojen suurenemista sekä protrombiiniarvon pienenemistä, joka voi ilmentyä 12–48 tuntia annon jälkeen.

Maksavaurion kliiniset oireet ovat yleensä havaittavissa kahden vuorokauden kuluttua, ja ne ovat enimmillään 4–6 vuorokauden kuluttua.

Ensiaputoimenpiteet

- Potilas on toimitettava välittömästi sairaalaan
- Ennen hoidon aloittamista otetaan verinäyte plasman parasetamolipitoisuuden määrittämiseksi mahdollisimman pian yliannoksen ottamisen jälkeen.
- Yliannostusta hoidettaessa annetaan vastalääkettä, N-asetyylikysteiniiniä (NAC) suun kautta tai laskimoon, mikäli mahdollista ennen kuin 10 tuntia on kulunut. NAC voi kuitenkin suojata jonkin verran vaikka 10 tuntia olisi jo kulunut, ja tässä tapauksessa on annettava pitkäaikaista hoitoa.
- Oireenmukainen hoito
- Maksakokeet on tehtävä hoidon alussa ja toistettava 24 tunnin välein
- Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasit palautuvat normaaleiksi 1–2 viikossa ja maksan toiminta palautuu ennalleen. Hyvin vaikeissa tapauksissa maksansiirto voi kuitenkin olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BE01

Parasetamolien täsmällistä analgeettista ja antipyreettistä mekanismia ei vielä ole selvitetty ja siihen voi liittyä sekä keskushermostollisia että ääreisvaikutuksia.

Paracetamol Panpharma alkaa lievittää kipua 5–10 minuutissa annon aloittamisesta. Kipua lievittävä vaikutus saavuttaa huippunsa tunnin kuluttua ja tämä vaikutus kestää tavallisesti 4–6 tuntia.

Paracetamol Panpharma alentaa kuumetta 30 minuutin kuluessa annon aloittamisesta ja kuumetta alentava vaikutus kestää vähintään 6 tuntia.

5.2 Farmakokineetiikka

AIKUISET

Imeytyminen

Parasetamolin farmakokineetiikka on lineaarinen kerta-annoksen jälkeen 2 grammaan asti ja toistuvan annon jälkeen 24 tunnin ajan.

Parasetamolin biologinen hyötyosuus 500 mg:n ja 1 g:n Paracetamol Panpharma -infuusion jälkeen on samankaltainen kuin 1 g:n ja 2 g:n propasetamoli-infuusion (vastaa 500 mg ja 1 g parasetamolia) jälkeen.

Parasetamolin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) 15 minuuttia kestävän laskimoinfuusion lopussa on noin 15 µg/ml annettaessa 500 mg Paracetamol Panpharmaa ja noin 30 µg/ml annettaessa 1 g Paracetamol Panpharma a.

Jakautuminen

- Parasetamolin jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.
- Parasetamoli ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Aivo-selkäydinnesteestä on mitattu merkittäviä parasetamolipitoisuuksia (noin 1,5 µg/ml) 20 minuutin kuluttua 1 g:n parasetamoli-infuusiosta.

Metabolia

Parasetamoli metaboloituu suurimmaksi osaksi maksassa pääasiassa kahta reittiä: glukuronihappokonjugaation ja rikkihappokonjugaation kautta. Jälkimmäinen reitti kyllästyy nopeasti, jos käytetään hoitoannosta suurempia annoksia. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä reaktiiviseksi väliaineeksi (N-asetyylibentsokinoni-imini), jonka pelkistynyt glutationi detoksifioi nopeasti normaaleissa käyttöolosuhteissa ja joka eliminoituu virtsaan konjugoiduttuaan kysteiniin ja merkaptuurihapon kanssa. Massiivinen myrkytys kuitenkin lisää tämän toksisen metaboliitin määrää.

Eliminaatio

Parasetamolin metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. 90 % annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa, pääasiassa glukuronidi- (60–80 %) ja sulfaattikonjugaatteina (20–30 %).

Alle 5 % eliminoituu muuttumattomana.

Puoliintumisaika plasmassa on 2,7 tuntia ja kokonaispuhdistuma on noin 18 l/h.

TÄYSIAIKAISET VASTASYNTYNEET, IMEVÄISET JA LAPSET

Parasetamolin farmakokineettiset parametrit ovat imeväisillä ja lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla lukuun ottamatta puoliintumisaikaa plasmassa, joka on hieman lyhyempi (1,5–2 tuntia) kuin aikuisilla. Vastasyntyneillä puoliintumisaika plasmassa on pitempi kuin imeväisillä, eli noin 3,5 tuntia. Erittyvien glukuronidikonjugaattien määrä on vastasyntyneillä, imeväisillä ja enintään 10-vuotiailla lapsilla merkittävästi pienempi ja sulfaattikonjugaattien määrä suurempi kuin aikuisilla.

*Taulukko. Iän mukaiset farmakokineettiset arvot (standardoitu puhdistuma: $*CL_{std}/F_{oral}$ (l.h⁻¹70kg⁻¹).*

Ikä	Paino (kg)	CL_{std}/F_{oral} (l.h ⁻¹ 70kg ⁻¹)
-----	------------	---

40 viikkoa PCA	3,3	5,9
3 kk PNA	6	8,8
6 kk PNA	7,5	11,1
1 vuosi PNA	10	13,6
2 vuotta PNA	12	15,6
5 vuotta PNA	20	16,3
8 vuotta PNA	25	16,3

*CL_{std} on perusjoukosta laskettu puhdistuman (CL) estimaatti

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta:

Parasetamolin eliminoituminen viivästyy hieman vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 10–30 ml/min), ja eliminaation puoliintumisaika on 2–5,3 tuntia. Glukuronidi ja sulfaattikonjugaattien eliminaationopeus on 3 kertaa hitaampi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä tutkimushenkilöillä.

Siksi on suositeltavaa pidentää antoväli vähintään 6 tuntiin annettaessa parasetamolia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Vanhukset

Parasetamolin farmakokinetiikka ja metabolia eivät muutu vanhuksilla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä ryhmässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisistä tiedoista ei ilmene toisaalla valmisteyhteenvedossa mainittujen tietojen lisäksi muita erityisiä haittoja.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa Paracetamol Panpharma 10 mg/ml -infuusio-liuoksen siedettävyyttä osoitettiin hyväksi.

Viivästyneen kosketusallergian puuttuminen on testattu marsuilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Etikkahappo, väkevä
Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumsitraattidihydraatti
Natriumhydroksidi tai kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kk injektio pullot
18 kk pusseille

Laimentamisen jälkeen:

0,9-prosenttiseen natriumkloridiin tai 5-prosenttiseen glukoosiin laimentamisen jälkeen valmiste on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili käytettäväksi 2 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Injektiopullon erityiset säilytysolosuhteet:

Säilytä alle 25°C. Pidä injektiopullo pahvikotelossa (laatikko).

PVC-pussin erityiset säilytysolosuhteet:

Ennen päällyskääreen avaamista: Säilytä alle 25°C. Pidä pussi pahvikotelossa (laatikko).

Päällyskääreen avaamisen jälkeen: Suositellaan, että liuos käytetään heti. Tuotteen on kuitenkin osoitettu kestävä valoa vähintään 24 tuntia.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (ulkopakkaus)

10 ml:n injektiopullo (tyypin II väritöntä lasia). Pakkauskoot: 10 ja 50 injektiopulloa.

50 tai 100 ml:n injektiopullo (tyypin II väritöntä lasia). Pakkauskoot: 10 ja 12 injektiopulloa.

50 tai 100 ml:n pussi (PVC). Pakkauskoot 10, 12 ja 50 pussia

10, 50 ja 100 ml:n lasinen injektiopullot on suljettu halogenoiduilla butylikumitulvilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa on tutkittava visuaalisesti, onko tuotteessa hiukkasia.

Kertakäyttöinen. Käyttämätön infuusioneste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PANMEDICA

69/71 AVENUE PIERRE GRENIER
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28579

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.05.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.06.2019