****

 17. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Apotel, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29502

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Apotel

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg paracetamol.

1 pose med 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 1000 mg paracetamol.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Natrium 250 mg/100 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar og farveløs til let gullig.

pH: 4,5-6,0 under holdbarhedsperioden

Osmolaritet: ca. 290 mOsmol/l

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Apotel* er indiceret til kortvarig behandling af moderate smerter, specielt efter kirurgi, samt til kortvarig behandling af feber, når intravenøs administration er klinisk berettiget ved et akut behov for behandling af smerter eller hypertermi, og/eller når anden indgivelsesform ikke er mulig.

*Apotel er indiceret til voksne, unge og børn, der vejer mere end 33 kg.*

**4.2 Dosering og administration**

Intravenøs anvendelse.

100 ml posen må kun benyttes til voksne, unge og børn, der vejer mere end 33 kg.

**Dosering**

Dosering er baseret på patientvægt (se doseringsskemaet herunder)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Patientvægt** | **Dosis pr. indgivelse** | **Mængde pr. administration** | **Maksimal volumen af *Apotel* pr. administration baseret på gruppens øvre vægtgrænse (ml)\*\*** | **Maksimal daglig dosis\*** |
| **> 33 kg til ≤ 50 kg** | 15 mg/kg | 1,5 ml/kg | 75 ml | 60 mg/kg, dog højst 3 g |
| **> 50 kg med yderligere risikofaktorer for hepato­toksicitet** | 1 g | 100 ml | 100 ml | 3 g |
| **> 50 kg og ingen yderligere risikofaktorer for hepato­toksicitet** | 1 g | 100 ml | 100 ml | 4 g |

\*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 med en lavere kropsvægt har brug for en mindre mængde.

Minimumsintervallet mellem hver administration skal være 4 timer.

Minimumsintervallet mellem hver administration hos patienter med svært nedsat nyrefunktion skal være 6 timer.

Der må ikke gives mere end 4 doser inden for 24 timer.

*Svær nyreinsufficiens:*

Når der gives paracetamol til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), anbefales det at øge minimumsintervallet mellem hver administration til 6 timer (se pkt. 5.2).

*Hos voksne med hepatocellulær insufficiens, kronisk alkoholisme, kronisk fejlernæring (små reserver af hepatisk glutathion), dehydrering:*

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

**Administration**

|  |
| --- |
| Ved ordination og administration skal der udvises forsigtighed for at undgå doseringsfejl forårsaget af forveksling mellem milligram (mg) og milliliter (ml). Forveksling kan resultere i utilsigtet overdosering og død. Det skal sikres, at den rigtige dosis kommunikeres og dispenseres. Ved ordinationen skal den totale dosis anføres i både mg og volumen. Det skal sikres at dosis afmåles og administreres nøjagtigt. |

Paracetamol-opløsningen skal administreres som en intravenøs infusion over 15 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, paracetamol, propacetamolhydrochlorid (prodrug til paracetamol) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Ved svær hepatocellulær insufficiens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

|  |
| --- |
| RISIKO FOR MEDICINERINGSFEJLVær opmærksom på risikoen for doseringsfejl forårsaget af forveksling mellem milligram (mg) og milliliter (ml). Forveksling kan resultere i utilsigtet overdosering og død (se pkt. 4.2). |

Det anbefales at anvende en passende analgetisk oral behandling, så snart denne administrationsform er mulig.

For at undgå risiko for overdosering bør det kontrolleres, at anden behandling hverken indeholder paracetamol eller propacetamol.

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). Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Paracetamol skal anvendes med forsigtighed i tilfælde af:

* hepatocellulær insufficiens
* svær nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
* kronisk alkoholisme
* kronisk malnutrition (små reserver af hepatisk glutation)
* dehydrering.

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, fejlernæring 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 ca. 10,9 mmol (eller 250 mg) natrium pr. 100 ml af *Apotel*. Det skal der tages hensyn til for patienter, som er på natriumfattig diæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

* Probenecid forårsager næsten en dobbelt reduktion af clearance af paracetamol ved at hæmme dets konjugation med glukoronsyre. Der skal overvejes en dosisreduktion af paracetamol ved samtidig behandling med probenecid.
* Salicylamid kan forlænge eliminationshalveringstiden for paracetamol.
* Der skal udvises forsigtighed ved samtidig indtagelse af enzyminducerende stoffer (se pkt. 4.9).
* Samtidig brug af paracetamol (4 g daglig i mindst 4 dage) og orale antikoagulantia kan medføre mindre udsving i INR-værdier. Hvis dette er tilfældet, bør monitorering af INR-værdier øges under kombinationsbehandlingen samt i 1 uge efter seponering af paracetamol.
* Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med høj 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 oral administration udskilles paracetamol i modermælk i små mængder. Der er ikke rapporteret bivirkninger fra børn, der bliver ammet. *Apotel* kan således anvendes til ammende kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

**4.8 Bivirkninger**

Som for alle lægemidler, der indeholder paracetamol, er bivirkningsreaktioner sjældne (>1/10.000, <1/1.000) eller meget sjældne (<1/10.000), og de beskrives nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Sjælden****>1/10.000, <1/1.000** | **Meget sjælden****<1/10.000** |
| **Almene symptomer og reaktioner ved administrationsstedet** | Utilpashed | Overfølsomhedsreaktion |
| **Hjertesygdomme** | Hypotension |  |
| **Lever og galdeveje** | Forhøjede levertransaminaser |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | TrombocytopeniLeukopeniNeutropeni |

Hyppige bivirkninger på injektionsstedet er blevet indberettet under kliniske forsøg (smerter og en brændende fornemmelse).

Meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner er rapporteret.

Meget sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner varierende fra simpelt hududslæt eller urticaria til anafylaktisk shock er rapporteret og kræver behandlingsophør.

Der har været indberetninger om erytem, rødmen, pruritus og takykardi.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er risiko for leverskade (herunder fulminant hepatitis, leversvigt, cholestatisk hepatitis, cytolytisk hepatitis), specielt hos ældre individer, hos små børn, hos patienter med leversygdom, i tilfælde af kronisk alkoholisme, hos patienter med kronisk fejlernæring samt hos patienter, der får enzyminduktorer.

Overdosering kan i disse tilfælde være fatal.

Symptomer optræder generelt inden for de første 24 timer og omfatter: kvalme, opkastning, manglende appetit, bleghed og abdominalsmerter.

En overdosis, 7,5 g paracetamol eller derover i en enkelt administration hos voksne og 140 mg/kg legemsvægt i en enkelt administration hos børn forårsager hepatisk cytolyse, som sandsynligvis vil medføre komplet og irreversibel nekrose, som resulterer i hepatocellulær insufficiens, metabolisk acidose samt encefalopati, der kan forårsage koma og død.

Der observeres stigning af levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenase og bilirubin samtidig med fald i protrombinværdi, som kan optræde 12-48 timer efter administration.

Kliniske symptomer på leverbeskadigelse er sædvanligvis evidente efter to dage og når et maksimum efter 4-6 dage.

**Akutte forholdsregler**

* Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse.
* Inden der påbegyndes behandling, skal der tages en blodprøve hurtigst muligt efter overdoseringen med henblik på plasma-paracetamol-analyse.
* Behandlingen omfatter administration af antidot 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 så fald skal der gives forlænget behandling.
* Symptomatisk behandling.
* Der skal tages leverprøver ved påbegyndelse af behandlingen, og de skal gentages hver 24. time. I de fleste tilfælde vil levertransaminaser normaliseres i løbet af 1-2 uger med fuld restituering af leverfunktionen. I meget svære tilfælde kan det dog være nødvendigt at foretage levertransplantation.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre analgetica og antipyretica; Anilider.

ATC-kode: N02BE01.

De nøjagtige mekanismer af de analgetiske og antipyretiske egenskaber af paracetamol er endnu ikke fastslået; de kan omfatte både central og perifer virkning.

Paracetamolgiver begyndende smertelindring inden for 5-10 minutter efter start af administration. Peak analgetisk effekt opnås i løbet af en 1 time, og varigheden er almindeligvis 4-6 timer.

Paracetamolnedsætter feber inden for 30 minutter efter start af administration, og den antipyretiske effekt varer i mindst 6 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Voksne**

**Absorption**

Farmakokinetikken ved paracetamol er lineær op til 2 g efter enkelt administration og efter gentagne administrationer i løbet af 24 timer.

Paracetamols biotilgængelighed efter infusion af 500 mg og 1 g paracetamol er den samme som er observeret efter infusion af 1 g og 2 g propacetamol (svarende til henholdsvis 500 mg og 1 g paracetamol). Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) af paracetamol observeret ved afslutning af en 15 minutters intravenøs infusion af 500 mg og 1 g paracetamol er henholdsvis ca. 15 μg/ml og 30 μg/ml.

**Fordeling**

Distributionsvolumen af paracetamol er ca. 1 l/kg.

Paracetamol bindes ikke i høj grad til plasmaproteiner.

Efter infusion af 1 g paracetamol blev der observeret signifikante koncentrationer af paracetamol (ca.1,5 μg/ml) i cerebrospinalvæske beregnet fra det 20. minut efter infusion.

**Metabolisme**

Paracetamol metaboliseres hovedsageligt i leveren og følger to store hepatiske stier: glucuronsyrekonjugation og svovlsyrekonjugation. Sidstnævnte mættes hurtigt ved doser, der overstiger terapeutiske doser. En lille del (< 4 %) metaboliseres ved cytokrom P450 til et reaktivt intermediat (N-acetyl-benzoquinon-imin), der under normale anvendelsesforhold afgiftes hurtigt af reduceret glutation og udskilles i urinen efter konjugation med cystein og mercaptosyre.

Dog øges mængden af denne toksiske metabolit ved massiv overdosering.

**Elimination**

Paracetamol-metabolitter udskilles hovedsageligt i urinen. 90 % af den administrerede dosis udskilles inden for 24 timer, hovedsageligt som glucuronidkonjugater (60-80 %) og som sulfatkonjugater (20-30 %). <5 % udskilles uforandret.

Plasmahalveringstiden er 2,7 timer, og den totale kropsclearance er 18 l/time.

**Fuldbårne nyfødte, spædbørn og børn**

De farmakokinetiske parametre for paracetamol, der er observeret hos spædbørn og børn, er de samme som dem, der er observeret hos voksne, med undtagelse af plasmahalveringstiden, der er lidt kortere (1,5 til 2 timer), end hos voksne. Hos nyfødte er plasmahalveringstiden længere end hos spædbørn, dvs. ca. 3,5 timer. Nyfødte, spædbørn og børn på op til 10 år udskiller signifikant færre glucuronidkonjugater og flere sulfatkonjugater end voksne.

*Tabel. Farmakokinetiske værdier som en funktion af alder (standardiseret clearance\*, CLstd/Foral (l.t-1 70 kg-1) er anført herunder.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder  | Vægt (kg) | CLstd/Foral (l.t-1 70 kg-1) |
| 40 ugers graviditet | 3,3 | 5,9 |
| 3 måneder  | 6 | 8,8 |
| 6 måneder  | 7,5 | 11,1 |
| 1 år  | 10 | 13,6 |
| 2 år  | 12 | 15,6 |
| 5 år  | 20 | 16,3 |
| 8 år  | 25 | 16,3 |

\*CLstd er populationsestimeringen for CL

**Særlige populationer**

*Nedsat nyrefunktion*

I tilfælde af svær nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance 10-30 ml/min) er udskillelsen af paracetamol en anelse forsinket, udskillelseshalveringstiden ligger i intervallet 2-5,3 timer. For glucuronid- og sulfatkonjugater er udskillelsesraten 3 gange langsommere hos individer med svær nyrefunktionsnedsættelse end hos raske individer. Det anbefales derfor ved administration af paracetamol til patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) at øge minimumsintervallet mellem hver administration til 6 timer (se pkt. 4.2).

*Ældre forsøgspersoner*

Farmakokinetik og metabolisme for paracetamol er ikke ændret hos ældre individer. Der kræves ingen dosisjustering til denne gruppe.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Prækliniske data påviser ikke nogen speciel fare for mennesker ud over information i andre afsnit af produktresuméet.

Studier af lokal tolerance af paracetamolhos rotter og kaniner viste god tolerance.

Fravær af forsinket kontakthypersensitivitet er blevet afprøvet på marsvin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxypropylbetadex

Dinatriumedetat

Natriumchlorid

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (pH-justering, E339)

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat (pH-justering, E339)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C uden overfolie.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre åbningsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -betingelser efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar poserne i den ydre pakning for at beskytte lægemidlet mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml polypropylenposer, der er forsynet med et infusionssted bestående af et rør, der er baseret på polyolefinblok-/styrenblokcopolymer. Røret er forseglet med en chlorbutyl-gummiprop og en aluminiumshætte.

Poserne er indpakket i aluminiumsfolie, metalliseret film eller en polyethylenbaseret flerlagsfilm.

Pakninger med 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml, 50 x 100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inden administration skal produktet inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Steriliseringsprocessen kan medføre fugt mellem posen og den ydre emballage. Dette påvirker ikke infusionsvæskens kvalitet.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14. km National Road 1

GR-145 64 Kifissia

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54977

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. maj 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. november 2023