

 22. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol "Baxter" Viaflo, infusionsvæske, opløsning**

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

32024

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol "Baxter" Viaflo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én ml indeholder 10 mg paracetamol

Hver pose på 100 ml indeholder 1 000 mg paracetamol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, farveløs til let gullig og fri for synlige partikler.

Osmolalitet 270 til 310 mOsm/kg

pH: 5,0-6,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Paracetamol "Baxter" Viaflo er indiceret til kortvarig behandling af moderate smerter, specielt efter kirurgi, og til kortvarig behandling af feber, når intravenøs administration er klinisk berettiget på grund af et akut behov for at behandle smerter eller temperaturforhøjelse, og/eller når anden administrationsform ikke er mulig.

Dette lægemiddel er indiceret til voksne, unge og børn, der vejer mere end 33 kg.

**4.2 Dosering og administration**

Intravenøs anvendelse.

Dette lægemiddel må kun anvendes af voksne, unge og børn, der vejer mere end 33 kg.

**Dosering:**

Dosering baseret på patientens vægt (se doseringstabellen herunder)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Patientens vægt | Dosis pr.administration | Volumen pr.administration | Maksimal volumen af Paracetamol "Baxter" Viaflo (10 mg/ml) pr. administration baseret på de øvre vægtgrænser i denne gruppe (ml)\*\* | Maksimal daglig dosis \* |
| > 33 kg til≤ 50 kg | 15 mg/kg | 1,5 ml/kg | 75 ml | 60 mg/kg, må ikke overskride 3 g |
| > 50 kg og 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 anført i ovenstående tabel, er til patienter, som ikke får andre produkter indeholdende paracetamol, og skal justeres tilsvarende ved at tage sådanne produkter i betragtning.

\*\* Patienter, som vejer mindre, vil kræve mindre volumen.

Minimumsintervallet mellem hver administration skal være mindst 4 timer. Der må ikke gives mere end 4 doser på 24 timer**.**

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal minimumsintervallet mellem hver administration modificeres i overensstemmelse med følgende plan:

|  |  |
| --- | --- |
| Kreatininclearance | Doseringsinterval |
| ≥ 50 ml/min | 4 timer |
| 10‑50 ml/min | 6 timer |
| < 10 ml/min | 8 timer |

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med kronisk eller kompenseret aktiv leversygdom, hepatocellulær insufficiens, kronisk alkoholisme, kronisk fejlernæring (lave reserver af hepatisk glutathion), dehydrering, Gilberts syndrom og som vejer mindre end 50 kg: Den maksimale daglige dosis må ikke overskride 3 g (se pkt. 4.4).

Ældre patienter

Dosisjustering er normalt ikke nødvendig til ældre patienter.

**Indgivelsesmåde:**

Vær særligt opmærksom ved ordination og administration af dette lægemiddel Viaflo 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.

Paracetamolopløsningen indgives som en 15-minutters intravenøs infusion.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

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

Det anbefales at anvende en egnet analgetisk oral behandling, så snart denne administrations­måde er mulig.

For at undgå risiko for overdosering skal det kontrolleres, at der ikke gives anden medicin, der indeholder enten paracetamol eller propacetamol.

Doser, der er højere end de anbefalede, kan medføre risiko for meget alvorlig leverskade. De kliniske symptomer og tegn på leverskade (herunder fulminant hepatitis, leversvigt, kolestatisk hepatitis, cytolytisk hepatitis) ses sædvanligvis ikke før end to dage efter administration af lægemidlet med et maksimalt niveau, som normalt ses efter 4‑6 dage. Behandling med antidot skal gives hurtigst muligt (se pkt. 4.9).

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

Paracetamol kan medføre alvorlige hudreaktioner. Patienterne skal informeres om tegnene på alvorlige hudreaktioner, og lægemidlet skal seponeres ved første forekomst af hududslæt eller andre tegn på overfølsomhed.

**Forsigtighedsregler**

Paracetamol skal anvendes med forsigtighed i følgende tilfælde:

* hepatocellulær insufficiens, Gilberts syndrom
* svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2)
* kronisk alkoholisme
* kronisk fejlernæring (små reserver af hepatisk glutathion)
* dehydrering
* Til patienter, der lider af en genetisk forårsaget mangel på G‑6‑PD (favisme), hvor forekomsten af hæmolytisk anæmi er mulig på grund af den reducerede allokation af glutathion som følge af administration med 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, 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.

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

* Probenecid forårsager en næsten 2 gange reduktion i paracetamolclearance ved at hæmme dets konjugering med glucuronsyre. Dosisreduktion af paracetamol skal overvejes ved samtidig anvendelse med probenecid.
* Salicylamid kan forlænge eliminationshalveringstiden (t1/2) for paracetamol.
* Der bør udvises forsigtighed ved samtidigt indtag af enzyminducerende stoffer (se pkt. 4.9).
* Samtidig anvendelse af paracetamol (4 g pr. dag i mindst 4 dage) og orale antikoagulantia kan medføre mindre udsving i INR‑værdier. Hvis dette er tilfældet, bør monitorering af INR‑værdier forøges i perioden med samtidig anvendelse, samt i en 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:**

Klinisk erfaring med intravenøs administration af paracetamol er begrænset.

Der er ikke udført reproduktionsforsøg med den intravenøse form af paracetamol hos dyr.

En stor mængde data fra oral anvendelse til gravide kvinder indikerer hverken misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Epidemiologiske studier af den neurologiske udvikling hos børn, der har været eksponeret for paracetamol in utero, viser inkonklusive resultater. Paracetamol kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigt klinisk, men det bør anvendes i den laveste effektive dosis i kortest mulig tid og ved den lavest mulige hyppighed.

**Amning:**

Efter oral administration udskilles paracetamol i modermælk i små mængder. Der er ikke rapporteret om nogen bivirkninger hos ammede spædbørn.

Dette lægemiddel kan således anvendes til ammende kvinder.

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

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Som for alle paracetamolpræparater er bivirkninger sjældne (>1/10 000, <1/1 000) eller meget sjældne (<1/10 000). De er beskrevet nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Organsystem | Sjælden>1/10 000 til <1/1 000 | Meget sjælden<1/10 000 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Utilpashed | Overfølsomhedsreaktion |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension |  |
| Lever og galdeveje | Forhøjede levertransaminaseniveauer |  |
| Blod og lymfesystem |  | TrombocytopeniLeukopeniNeutropeni |

Der er rapporteret hyppige bivirkninger på administrationsstedet under kliniske studier (smerte og en brændende fornemmelse).

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, der varierer fra simpelt hududslæt eller urticaria til anafylaktisk shock, og disse kræver seponering af behandlingen.

Der er rapporteret tilfælde af erytem, rødme, pruritus og takykardi.

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner.

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 via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er risiko for leverskade (herunder fulminant hepatitis, leversvigt, kolestatisk hepatitis, cytolytisk hepatitis), særligt hos ældre, hos små børn, hos patienter med leversygdom, i tilfælde af kronisk alkoholisme, hos patienter med kronisk fejlernæring samt hos patienter, der får enzyminducerende lægemidler. Overdosering kan i disse tilfælde være dødelig.

Symptomerne optræder generelt inden for de første 24 timer og omfatter: kvalme, opkastning, tab af appetit, bleghed og mavesmerter. En overdosis på 7,5 g eller mere paracetamol i én enkelt indgivelse til voksne, og 140 mg/kg legemsvægt i én enkelt administration til børn, forårsager hepatisk cytolyse, som sandsynligvis fremkalder komplet og irreversibel nekrose, der igen resulterer i hepatocellulær insufficiens, metabolisk acidose og encefalopati, som kan medføre koma og død. Samtidig kan forhøjede niveauer af levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenase og bilirubin observeres sammen med reducerede protrombinniveauer, som kan forekomme 12 til 48 timer efter indgivelse.

De kliniske symptomer på leverskade kan normalt ses første gang efter to dage, og når et maksimum efter 4 til 6 dage.

Nødforanstaltninger

* Omgående indlæggelse på hospital
* Inden der påbegyndes behandling, skal der tages en blodprøve så hurtigt som muligt efter overdoseringen til måling af niveauet af paracetamol i plasma.
* Behandlingen omfatter indgivelse af antidoten, N‑acetylcystein (NAC) enten intravenøst eller oralt, om muligt inden de første 10 timer. NAC kan dog give nogen grad af beskyttelse også efter 10 timer, men i disse tilfælde gives forlænget behandling.
* Symptomatisk behandling
* Der skal udføres leverfunktionstest ved påbegyndelse af behandlingen, og dette skal gentages hver 24. time. I de fleste tilfælde vil levertransaminaser normaliseres i løbet af én til to uger med fuld gendannelse 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: N 02 BE 01.

Virkningsmekanisme

De nøjagtige mekanismer for paracetamols analgetiske og antipyretiske egenskaber er endnu ikke fastlagt. En central og perifer virkning er sandsynlig.

Farmakodynamisk virkning

Paracetamol giver smertelindring i løbet af 5 til 10 minutter efter administrationens start. Den analgetiske virkning når maksimum inden for 1 time, og varigheden af denne virkning er normalt 4 til 6 timer.

Paracetamol nedsætter feber inden for 30 minutter efter administrationens start, og den antipyretiske virkning varer mindst 6 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

***Voksne***

**Absorption:**

Farmakokinetikken for paracetamol er lineær op til 2 g efter en enkelt indgivelse og efter gentagen indgivelse i løbet af 24 timer.

Paracetamols biotilgængelighed efter infusion af 500 mg og 1 g paracetamol svarer til det, der observeres 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 afslutningen på en intravenøs infusion på 15 minutter af 500 mg og 1 g paracetamol er henholdsvis ca. 15 mikrogram/ml og 30 mikrogram/ml.

**Fordeling:**

Fordelingsvolumenet af paracetamol 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 cerebrospinalvæske fra og med det 20. minut efter infusion.

**Metabolisme:**

Paracetamol metaboliseres hovedsageligt i leveren og følger to større levermekanismer: glucuronsyrekonjugering og svovlsyrekonjugering. Den sidstnævnte mekanisme mættes hurtigt ved doser, som overstiger de terapeutiske doser. En lille fraktion (mindre end 4 %) metaboliseres via cytokrom P450 til et reaktivt intermediær (N‑acetylbenzokinonimin), der ved normal dosering hurtigt afgiftes af reduceret glutathion, og elimineres i urinen efter konjugering med cystein og merkaptursyre. Dog øges mængden af denne toksiske metabolit ved massiv overdosering.

**Elimination:**

Metabolitter af paracetamol udskilles hovedsageligt i urinen. 90 % af den indgivne dosis udskilles inden for 24 timer, primært som glucuronid- (60-80 %) og sulfatkonjugater (20-30 %). Mindre end 5 % udskilles i uændret form. Halveringstiden i plasma er 2,7 timer, og den totale kropsclearance er 18 l/t.

***Nyfødte, spædbørn og børn***

Paracetamols farmakokinetiske parametre observeret hos spædbørn og børn svarer til, hvad der er blevet observeret hos voksne, undtagen for plasmahalveringstiden, der er lidt kortere (1,5 til 2 timer) end hos voksne. Hos nyfødte er plasmahalveringstiden længere end hos spædbørn, dvs. omkring 3,5 timer. Nyfødte, spædbørn og børn op til 10 år udskiller signifikant mindre glucuronid og flere sulfatkonjugater end voksne.

*Tabel.* Aldersrelaterede farmakokinetiske værdier (standardiseret clearance, \*CLstd/Foral (l.t‑1 70 kg‑1) er angivet nedenfor.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder | Vægt (kg)  | CLstd/Foral (l.t‑1 70 kg‑1) |
| 40 uger PCA (post‑konceptionsalder) | 3,3  | 5,9  |
| 3 måneder PNA (post‑natal alder)  | 6 | 8,8 |
| 6 måneder PNA (post‑natal alder) | 7,5 | 11,1 |
| 1 år PNA (post‑natal alder)  | 10 | 13,6 |
| 2 år PNA (post‑natal alder) | 12 | 15,6 |
| 5 år PNA (post‑natal alder) | 20 | 16,3 |
| 8 år PNA (post‑natal alder) | 25 | 16,3 |

\*CLstd er populationsestimatet for CL

***Særlige populationer***

**Nedsat nyrefunktion**

I tilfælde af svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-30 ml/min.) er udskillelsen af paracetamol lidt forsinket, eliminationshalveringstiden ligger i intervallet 2 til 5,3 timer. For glucuronid- og sulfatkonjugater er eliminationshastigheden 3 gange langsommere hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion end hos raske forsøgspersoner. Derfor bør det minimale interval mellem hver indgivelse forhøjes til 6 timer, når paracetamol gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤30 ml/min) (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

**Ældre forsøgspersoner**

Farmakokinetik og metabolisme for paracetamol er ikke ændret hos ældre forsøgspersoner. Der kræves ingen dosisjustering hos denne population.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non‑kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker ud over de oplysninger, der er medtaget i øvrige punkter i produktresuméet.

Studier af lokal tolerance af Paracetamol "Baxter" Viaflo i rotter og kaniner viste god tolerabilitet. Udeblivelse af forsinket overfølsomhed ved kontakt er blevet testet 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 Hjælpestoffer**

L‑cysteinhydrochloridmonohydrat (E920)

Dinatriumphosphat (E339)

Saltsyre (til pH‑justering) (E507)

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (til pH‑justering) (E524)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre anbrudsmetoden udelukker en risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis præparatet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar.

Produktet skal anvendes straks efter anbrud af den ydre emballage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar den indre emballage i den ydre beskyttelsesfolie.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml opløsning i 100 ml polyethylen/polyamid/polypropylen (Viaflo)‑plastposer udstyret med én ikke‑tilgængelig polyethylen‑dummyport og én polyethylen‑indgivelsesport med en klar folieyderpose.

Pakningsstørrelse: pakning med 40 poser.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Før indgivelse skal lægemidlet det inspiceres visuelt for eventuelle partikler og misfarvning. Udelukkende til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49

3542CE Utrecht

Holland

**Repræsentant**

Baxter A/S

Tobaksvejen 23A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64298

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 22. februar 2023