

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paracetamol Sandoz, 10 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 10 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Jedna fiolka o pojemności 100 ml zawiera 1000 mg paracetamolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 0,076 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, lekko żółtawy roztwór.

pH 5,5

Osmolarność 295 mOsm/l

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe leczenie umiarkowanego bólu, zwłaszcza po zabiegach chirurgicznych.
- Krótkotrwałe leczenie gorączki, gdy dożylne podanie paracetamolu jest klinicznie uzasadnione nagłą koniecznością leczenia bólu lub hipertermii i (lub) wtedy, gdy podanie produktu leczniczego inną drogą nie jest możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie dożylne

Fiolka o pojemności 100 ml jest przeznaczona do stosowania tylko u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała większej niż 33 kg.

Dawkowanie

Dawkowanie ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (patrz niżej tabela dotycząca dawkowania):

Masa ciała pacjenta	Podawana dawka	Objętość do podania	Maksymalna całkowita objętość pojedynczej dawki produktu Paracetamol Sandoz (10 mg/ml) obliczona dla pacjenta o maksymalnej masie ciała z danego zakresu [ml]***	Maksymalna dawka dobowy**

>33 kg do ≤50 kg	15 mg/kg mc.	1,5 ml/kg mc.	75 ml	60 mg/kg mc., nie więcej niż 3 g
>50 kg z dodatkowymi czynnikami ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg bez dodatkowych czynników ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby	1 g	100 ml	100 ml	4 g

** **Maksymalna dawka dobową:** maksymalna dawka dobową przedstawiona w powyższej tabeli została podana dla pacjentów, którzy nie przyjmują innych produktów leczniczych zawierających paracetamol – należy ją odpowiednio zmniejszyć uwzględniając stosowanie tych produktów.

*** **Pacjentom o mniejszej masie ciała podaje się odpowiednio mniejsze objętości.**

Minimalna przerwa między każdym podaniem produktu leczniczego wynosi co najmniej 4 godziny. Nie należy podawać więcej niż 4 dawki w ciągu 24 godzin.

Minimalna przerwa między każdym podaniem produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wynosi co najmniej 6 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Ciężka niewydolność nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) zaleca się wydłużenie minimalnych przerw między dawkami do 6 godzin (patrz punkt 5.2).

U dorosłych z niewydolnością wątroby, przewlekłym alkoholizmem, długotrwałym niedożywieniem (z małymi rezerwami glutationu w wątrobie), odwodnionych:

Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dobowej 3 g (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania produktu Paracetamol Sandoz w celu uniknięcia błędów w dawkowaniu spowodowanych myleniem miligramów (mg) z mililitrami (ml). Błędy te mogą doprowadzić do nieumyślnego przedawkowania i zgonu pacjenta. Należy upewnić się, że została przepisana i wydana właściwa dawka. Wypisując recepty należy podać zarówno całkowitą dawkę paracetamolu w mg, jak i całkowitą objętość roztworu w ml.

Roztwór paracetamolu podaje się w infuzji dożylniej trwającej 15 minut.

Do pobierania roztworu z fiolki należy używać igły o średnicy 0,8 mm (rozmiar 21G) i nakłuwać korek pionowo w zaznaczonym miejscu.

Tak jak w przypadku wszystkich roztworów do infuzji umieszczonych w szklanych fiolkach, w celu uniknięcia zatoru powietrznego należy pamiętać o konieczności ścisłej kontroli, zwłaszcza pod koniec infuzji, niezależnie od drogi podania. Dotyczy to szczególnie infuzji podawanych przez wkłucie centralne.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na propacetamolu chlorowodorek (prolek paracetamolu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

RYZYKO BŁĘDÓW MEDYCZNYCH

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia błędów w dawkowaniu spowodowanych myleniem miligramów (mg) z mililitrami (ml). Błędy te mogą doprowadzić do nieumyślnego przedawkowania i zgonu pacjenta (patrz punkt 4.2).

Zaleca zastosowanie odpowiedniego leczenia doustnym lekiem przeciwbólowym, gdy tylko taka droga podania jest możliwa.

W celu uniknięcia przedawkowania paracetamolu należy sprawdzić, że inne stosowane u pacjenta produkty lecznicze nie zawierają paracetamolu lub propacetamolu.

Stosowanie dawek większych niż zalecane wiąże się z ryzykiem bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe uszkodzenia wątroby (w tym piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) zauważane są zwykle po raz pierwszy po dwóch dniach podawania produktu leczniczego, a największe nasilenie osiągają po 4–6 dniach. Odtrutkę należy podać tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Tak jak w przypadku wszystkich roztworów do infuzji umieszczonych w szklanych fiolkach, konieczne jest ścisłe monitorowanie podawania produktu leczniczego, zwłaszcza pod koniec infuzji (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg sodu) na 100 ml roztworu, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Środki ostrożności

Paracetamol należy stosować ostrożnie w przypadku:

- niewydolności wątroby,
- ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2),
- przewlekłego alkoholizmu,
- długotrwałego niedożywienia (małe rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu przez hamowanie jego sprzężania z kwasem glukuronowym. Jeśli paracetamol ma być stosowany jednocześnie z probenecydem, należy rozważyć zmniejszenie jego dawki.
- Salicylamid może wydłużyć okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących aktywność enzymów (patrz punkt 4.9).
- Jednoczesne stosowanie paracetamolu (4 g na dobę przez co najmniej 4 dni) i doustnych leków przeciwzakrzepowych może prowadzić do niewielkich zmian wartości INR. W tym przypadku należy częściej kontrolować wartości INR podczas całego okresu jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia paracetamolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie kliniczne dotyczące dożylnego podawania paracetamolu kobietom w ciąży jest ograniczone. Jednak wyniki badań epidemiologicznych, w których paracetamol stosowano doustnie w dawkach leczniczych, nie wskazują na niekorzystny wpływ na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i (lub) noworodka.

Dane prospektywne dotyczące przedawkowania paracetamolu przez kobiety w ciąży nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad rozwojowych płodu.

Nie prowadzono badań wpływu paracetamolu w postaci dożylnej na reprodukcję zwierząt. Jednak badania z zastosowaniem paracetamolu w postaci doustnej nie wykazały teratogennego lub toksycznego działania na płód.

Mimo to, Paracetamol Sandoz można stosować u kobiet w ciąży jedynie po uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. W takim przypadku należy ściśle przestrzegać zaleconego dawkowania i czasu podawania.

Karmienie piersią

Paracetamol podany doustnie przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Nie zgłaszano niekorzystnego wpływu na niemowlęta karmione piersią, dlatego produkt leczniczy Paracetamol Sandoz można stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paracetamol nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych zawierających paracetamol, działania niepożądane występowały rzadko lub bardzo rzadko. Zostały one opisane niżej:

Klasyfikacja układów i narządów	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	

Podczas badań klinicznych często notowano działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (ból i uczucie pieczenia).

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości (od wysypki skórnej lub pokrzywki do wstrząsu anafilaktycznego), które wymagały przerwania leczenia.

Odnotowano przypadki rumienia, nagłego zaczerwienienia, świądu i tachykardii.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby (w tym piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, małych dzieci, pacjentów z chorobą wątroby, z przewlekłym alkoholizmem, z przewlekłym niedożywieniem oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze indukujące aktywność enzymów. W takich przypadkach przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

- Objawy przedawkowania występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 24 godzin i obejmują: nudności, wymioty, jadłowstręt, błądź oraz ból brzucha.

Przedawkowanie paracetamolu (podanie paracetamolu w pojedynczej dawce 7,5 g lub większej dorosłym albo 140 mg/kg mc. dzieciom) powoduje rozpad komórek wątroby, który może spowodować całkowitą i nieodwracalną martwicę wątroby prowadzącą do jej niewydolności, kwasicy metabolicznej i encefalopatii. Konsekwencją może być śpiączka i zgon. Jednocześnie po upływie 12 do 48 godzin od podania obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz (AspAT, AlAT), dehydrogenazy mleczanowej i zwiększenie stężenia bilirubiny razem ze zmniejszonym stężeniem protrombiny. Początkowe kliniczne objawy uszkodzenia wątroby widoczne są zazwyczaj po dwóch dobach, a maksymalne nasilenie osiągają po upływie 4 do 6 dni.

Postępowanie ratunkowe

- Natychmiastowa hospitalizacja
- Przed rozpoczęciem leczenia, możliwie szybko po przedawkowaniu, należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia paracetamolu w osoczu.
- Leczenie przedawkowania obejmuje dożylne lub doustne podanie odtrutki, N-acetylocysteiny (NAC), jeśli to możliwe przed upływem 10 godzin od przedawkowania. N-acetylocysteina może także dawać pewną ochronę nawet po 10 godzinach, ale w takim przypadku stosuje się dłuższe leczenie.
- Leczenie objawowe
- Badania czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia i powtarzać co 24 godziny. W większości przypadków aktywność aminotransferaz wątrobowych powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 2 tygodni z całkowitym powrotem prawidłowej czynności wątroby. Jednak bardzo ciężkie przypadki mogą wymagać przeszczepienia wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe
Kod ATC: N02BE01

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego paracetamolu nie został jeszcze ustalony. Może on obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Działanie przeciwbólowe paracetamolu rozpoczyna się w ciągu 5 do 10 minut od rozpoczęcia podawania. Najsilniejsze działanie przeciwbólowe uzyskuje się w ciągu 1 godziny i trwa ono zazwyczaj od 4 do 6 godzin.

Paracetamol zmniejsza gorączkę w ciągu 30 minut od rozpoczęcia podawania i działanie to utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Wchłanianie

Farmakokinetyka paracetamolu w dawce do 2 g jest liniowa po podaniu pojedynczym i po podawaniu wielokrotnym w ciągu 24 godzin.

Biodostępność paracetamolu podanego w infuzji w dawce 500 mg i 1 g jest podobna do obserwowanej po infuzji 1 g i 2 g propacetamolu (co odpowiada 500 mg i 1 g paracetamolu). Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu (C_{max}) obserwowane pod koniec 15-minutowej infuzji dożylniej 500 mg i 1 g wynosi odpowiednio 15 µg/ml i 30 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 1 l/kg mc.

Paracetamol słabo wiąże się z białkami osocza.

Od 20. minuty od zakończenia infuzji 1 g paracetamolu obserwowano istotne stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym, wynoszące około 1,5 µg/ml.

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie, w dwóch znaczących szlakach metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym i sprzęgania z kwasem siarkowym. Sprzęganie z kwasem siarkowym podlega szybkiemu wysyceniu po zastosowaniu dawek większych od dawek leczniczych. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450 do reaktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylobenzochinonoimina), który w prawidłowych warunkach zostaje szybko pozbawiony działania toksycznego przez zredukowany glutation i wydalony w moczu po sprzęganiu z cysteiną i kwasem merkaptomoczwym. Jednak po znacznym przedawkowaniu ilość tego toksycznego metabolitu zwiększa się.

Wydalenie

Metabolity paracetamolu są wydalone głównie w moczu. 90% podanej dawki jest wydalana przez 24 godziny, głównie w postaci glukuronidów (60%–80%) i siarczanów (20%–30%). Mniej niż 5% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej. Okres półtrwania paracetamolu wynosi 2,7 godziny, a całkowity klirens około 18 l/godzinę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) wydalanie paracetamolu jest nieznacznie wydłużone; okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 2 do 5,3 godziny. Wydalanie glukuronidów i siarczanów u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest 3 razy wolniejsze niż u zdrowych osób. Dlatego zaleca się, aby podczas podawania paracetamolu takim pacjentom (z klirensiem kreatyniny ≤ 30 ml/min) wydłużyć minimalny odstęp między każdym podaniem do 6 godzin (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku właściwości farmakokinetyczne i metabolizm paracetamolu nie zmieniają się. Zmiana dawki u tych pacjentów nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne paracetamolu u niemowląt i dzieci są podobne do obserwowanych u dorosłych. Wyjątek stanowi nieco krótszy okres półtrwania w osoczu (1,5 do 2 godzin). U noworodków okres półtrwania w osoczu jest dłuższy niż u niemowląt i wynosi około 3,5 godziny. Noworodki, niemowlęta i dzieci do 10 lat wydają znacznie mniej paracetamolu w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i więcej z kwasem siarkowym niż dorośli.

Tabela: Wartości farmakokinetyczne związane z wiekiem (znormalizowany klirens, $*CL_{\text{norm}}/F_{\text{doust}}$ ($l \cdot \text{godz}^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$))

Wiek	Masa ciała (kg)	$CL_{\text{norm}}/F_{\text{doust}}$ ($l \cdot \text{godz}^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 tygodni po zapłodnieniu	3,3	5,9
3 miesiące po urodzeniu	6	8,8
6 miesięcy po urodzeniu	7,5	11,1
1 rok po urodzeniu	10	13,6
2 lata po urodzeniu	12	15,6
5 lat po urodzeniu	20	16,3
8 lat po urodzeniu	25	16,3

* CL_{norm} jest populacyjnym oszacowaniem klirensu (CL)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi, poza informacjami zawartymi w innych punktach tej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Badania na szczurach i królikach wykazały dobrą tolerancję miejscową paracetamolu. W badaniach na świnkach morskich nie stwierdzono opóźnionej nadwrażliwości kontaktowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Disodu fosforan dwuwodny
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Cysteiny chlorowodorek jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu fiołki

Zużyć natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać fiołki w oryginalnym tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła typu II z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowań: 1 lub 10 (10 x 1) fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych lub przebarwień.

Tylko do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20715

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.11.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

7.11.2014