

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paracetamol Fresenius, 10 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 10 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).
Każda butelka ze 100 mL roztworu zawiera 1000 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji
Roztwór przezroczysty, bezbarwny oraz wolny od widocznych cząstek.
pH od 5,2 do 6,0.
Osmolalność od 250 do 330 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paracetamol Fresenius jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu, zwłaszcza w okresie pooperacyjnym oraz w krótkotrwałym leczeniu gorączki, jeżeli podanie drogą dożylną jest uzasadnione klinicznie nagłą koniecznością zwalczania bólu lub hipertermii i (lub) w przypadku, gdy podanie paracetamolu inną drogą nie jest możliwe.
Paracetamol Fresenius jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży oraz dzieci o masie ciała powyżej 33 kg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie dożylne.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała powyżej 33 kg.

Dawkowanie

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

Masa ciała pacjenta	Podawana dawka	Objętość do podania	Maksymalna objętość pojedynczej dawki produktu leczniczego Paracetamol Fresenius, obliczona dla pacjenta o maksymalnej masie ciała z danego zakresu [mL]**	Maksymalna dawka dobową*
>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, pacjent z dodatkowymi czynnikami ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby	1 g	100 mL	100 mL	3 g
>50 kg, pacjent bez dodatkowych czynników ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby	1 g	100 mL	100 mL	4 g

* **Maksymalna dawka dobową:** maksymalna dawka dobową, przedstawiona w tabeli powyżej, została podana dla pacjentów, którzy nie stosują innych produktów leczniczych zawierających w składzie paracetamol. Należy ją odpowiednio zmniejszyć uwzględniając stosowanie tych produktów leczniczych.

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

– **Minimalna przerwa między każdym podaniem wynosi co najmniej 4 godziny.**

– **Nie podawać więcej niż 4 dawki w ciągu 24 godzin.**

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest dostosowanie minimalnego odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami, zgodnie z poniższym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
Clcr ≥ 50 mL/min	4 godziny
Clcr 10-50 mL/min	6 godzin
Clcr < 10 mL/min	8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby

Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 3 g u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby lub wyrównaną czynną chorobą wątroby, niewydolnością hepatocytów, przewlekłą chorobą alkoholową, przewlekłym niedożywieniem (niskie rezerwy glutationu w wątrobie), odwodnieniem, zespołem Meulengracha-Gilbert'a lub masą ciała poniżej 50 kg (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Należy jednak uwzględnić, że u pacjentów powyżej 65 roku życia częściej występuje niewydolność nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania produktu leczniczego Paracetamol Fresenius, aby uniknąć błędów w dawkowaniu z powodu pomylenia miligramów (mg) z mililitrami (mL). Błędy te mogą doprowadzić do nieumyślnego przedawkowania i śmierci pacjenta. Należy upewnić się, że została przepisana i wydana właściwa dawka. Wypisując recepty, należy podać zarówno całkowitą dawkę w mg, jak i całkowitą objętość w mL. Należy upewnić się, że dawka jest odmierzona i podana starannie.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Przed podaniem produktu leczniczego należy obejrzeć, czy nie zawiera widocznych cząstek stałych i przebarwień.

Roztwór paracetamolu podaje się w 15-minutowej infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, propacetamolu chlorowodorek (prekursor paracetamolu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby (skala Child-Pugh >9).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

RYZIKO BŁĘDÓW MEDYCZNYCH

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia błędów w dawkowaniu z powodu pomylenia miligramów (mg) z mililitrami (mL). Błędy te mogą doprowadzić do nieumyślnego przedawkowania i śmierci pacjenta (patrz punkt 4.2).

Zaleca się stosowanie odpowiedniego doustnego leczenia przeciwbólowego, gdy tylko podanie tą drogą jest możliwe.

Aby uniknąć przedawkowania produktu leczniczego, należy sprawdzić, czy inne stosowane przez pacjenta produkty lecznicze nie zawierają paracetamolu lub propacetamolu chlorowodoru.

Podanie dawek większych niż zalecane wiąże się z ryzykiem wystąpienia bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (w tym piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po dwóch dniach, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 4 do 6 dniach po podaniu. Leczenie z zastosowaniem antidotum należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach ciężkich reakcji skórnych, a stosowanie produktu leczniczego należy przerwać po pierwszym wystąpieniu wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą taką jak ciężkie zaburzenia czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Jeśli po odstawieniu paracetamolu kontynuuje się leczenie flukloksacyliną, zaleca się sprawdzenie czy pacjent nie ma objawów wskazujących na HAGMA, ponieważ na skutek podawania flukloksacyliny może utrzymywać się obraz kliniczny HAGMA (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku wszystkich roztworów do infuzji, konieczne jest ścisłe monitorowanie, szczególnie pod koniec infuzji, aby uniknąć wystąpienia zatoru powietrznego (patrz punkt 6.6).

Paracetamol należy stosować ze szczególną ostrożnością w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności wątroby oraz niewydolność wątroby (skala Child-Pugh ≤ 9);
- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych;
- zespół Meulengracha-Gilbert'a (rodzinna niehemolityczna żółtaczka);
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 10-30 mL/min), patrz punkty 4.2 i 5.2;
- przewlekła choroba alkoholowa;
- przewlekłe niedożywienie (małe rezerwy glutationu w wątrobie);
- stosowanie całkowitego żywienia pozajelitowego (ang. total parenteral nutrition - TPN);
- stosowanie induktorów enzymów;
- stosowanie środków uszkadzających wątrobę;
- u pacjentów z zaburzeniem genetycznym wywołującym niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) (fawizm); po podaniu paracetamolu możliwe jest występowanie niedokrwistości hemolitycznej z powodu zmniejszenia alokacji glutationu;
- odwodnienie.

Wpływ na badania laboratoryjne

Paracetamol może mieć wpływ na badania kwasu moczowego z użyciem kwasu fosforowolframowego i badanie cukru we krwi wykorzystujące glukozę-oksydazę-peroksydazę.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu przez hamowanie jego połączeń z kwasem glukuronowym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu w przypadku skojarzonego stosowania z probenecydem.
- Salicylamid może wydłużyć okres półtrwania paracetamolu.
- Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o właściwościach indukujących enzymy. Do takich substancji należą między innymi ryfampicyna i barbiturany. Inne produkty lecznicze, które wchodzi w interakcje z enzymami wątrobowymi cytochromu lub są ich substratami - na przykład trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, izoniazyd oraz niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) - również powinny być stosowane jednocześnie z ostrożnością.
- W pojedynczych raportach opisano niespodziewaną toksyczność dla wątroby u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących produkty lecznicze indukujące enzymy (patrz punkt 4.9).

- Równoczesne podawanie paracetamolu i chloramfenikolu może przedłużać działanie chloramfenikolu.
- Równoczesne podawanie paracetamolu i AZT (zydowudyny) zwiększa tendencję do neutropenii.
- Równoczesne podawanie paracetamolu i doustnych środków antykoncepcyjnych może skracać okres półtrwania paracetamolu.
- Równoczesne stosowanie paracetamolu (4 g na dobę przez co najmniej 4 dni) i doustnych środków zmniejszających krzepliwość krwi może prowadzić do niewielkich zmian wartości INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość badania wartości INR w czasie równoczesnego stosowania ww. produktów leczniczych, jak również przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia paracetamolem.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie kliniczne dotyczące dożylnego stosowania paracetamolu jest ograniczone. Jednakże duża liczba danych dotyczących doustnego stosowania paracetamolu u kobiet w ciąży wskazuje na to, że produkt leczniczy nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków.

Wnioski z badań epidemiologicznych, dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol Fresenius można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym paracetamol w niewielkich ilościach przenika do mleka ludzkiego. Nie stwierdzono działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym Paracetamol Fresenius można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Toksyczny wpływ na rozrodczość nie został w pełni oceniony (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paracetamol Fresenius nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następujących kryteriów:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych zawierających paracetamol, działania niepożądane występują rzadko lub bardzo rzadko. Opisano je w następującej tabeli:

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			Wstrząs anafilaktyczny*, reakcja nadwrażliwości*, skurcz oskrzeli*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową (HAGMA)**
Zaburzenia serca				Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		Zmniejszenie ciśnienia krwi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Ciężkie reakcje skórne***, wysypka*, pokrzywka*	Rumień, zaczerwienienie twarzy, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu podania (ból i uczucie pieczenia)	Złe samopoczucie		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz		

* Bardzo rzadko zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości w postaci wstrząsu anafilaktycznego, pokrzywki, wysypki. Wymagane jest wtedy przerwanie leczenia.

** Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową u pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasinę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

*** Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych. Wymagane jest wtedy przerwanie leczenia.

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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ryzyko uszkodzenia wątroby (w tym piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) dotyczy w szczególności pacjentów

w podeszłym wieku, małych dzieci, pacjentów z zaburzeniami wątroby, z przewlekłą chorobą alkoholową, pacjentów przewlekłe niedożywionych oraz pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe. W takich przypadkach przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Objawy przedawkowania

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

Przedawkowanie paracetamolu poprzez podanie dorosłym pojedynczej dawki wynoszącej 7,5 g lub większej, albo 140 mg/kg mc. w przypadku dzieci i młodzieży prowadzi do martwicy komórek wątroby, która może spowodować całkowitą i nieodwracalną martwicę wątroby, a następnie niewydolność wątroby, kwasicę metaboliczną i encefalopatię. To z kolei może prowadzić do śpiączki, a czasem nawet do zgonu. Jednocześnie obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT), dehydrogenazy mleczanowej i zwiększone stężenie bilirubiny w połączeniu ze zmniejszonym stężeniem protrombiny, które mogą wystąpić 12 do 48 godzin po podaniu.

Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby występują zazwyczaj po dwóch dniach, osiagając maksymalne nasilenie po 4 do 6 dni.

Może rozwinąć się również ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych. Zgłaszano także zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Leczenie przedawkowania

- Natychmiastowa hospitalizacja.
- Przed rozpoczęciem leczenia i najszybciej jak to możliwe po przedawkowaniu, należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia paracetamolu w osoczu.
- Leczenie przedawkowania obejmuje podanie antidotum, N-acetylocysteiny (NAC) dożylnie lub doustnie, jeżeli to możliwe w ciągu pierwszych 10 godzin po przedawkowaniu. N-acetylocysteina może także wykazywać pewien stopień ochrony nawet po upływie 10 godzin, ale w tym przypadku wymagane jest wydłużenie czasu leczenia.
- Leczenie objawowe.
- Badania czynnościowe wątroby należy przeprowadzić na początku leczenia i powtarzać co 24 godziny. Zwykle aktywność aminotransferaz wątrobowych powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 2 tygodni z całkowitym powrotem prawidłowej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być konieczne przeszczepienie wątroby.
- Hemodializa może zmniejszyć stężenie paracetamolu w osoczu, ale efekty są ograniczone.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy, kod ATC: N02BE01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Paracetamol Fresenius zaczyna działać przeciwbólowo w ciągu 5 do 10 minut po rozpoczęciu podania. Najsilniejsze działanie przeciwbólowe występuje w ciągu 1 godziny i trwa zazwyczaj od 4 do 6 godzin.

Paracetamol Fresenius obniża gorączkę w ciągu 30 minut po rozpoczęciu podania. Działanie przeciwgorączkowe utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Wchłanianie

Farmakokinetyka paracetamolu w zakresie dawek do 2 g przebiega liniowo po podaniu pojedynczym oraz wielokrotnym w ciągu 24 godzin.

Biodostępność paracetamolu po infuzji 500 mg i 1 g jest podobna do obserwowanej po infuzji odpowiednio 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 paracetamolu, wynosi odpowiednio około 15 µg/mL i 30 µg/mL.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 1 l/kg mc. Paracetamol słabo wiąże się z białkami osocza (około 10%). Po 20 minutach od zakończenia infuzji 1 g paracetamolu obserwowano istotne stężenie paracetamolu w płynie mózgowo-rdzeniowym (około 1,5 µg/mL).

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie następującymi dwoma głównymi szlakami metabolicznymi wątroby: sprzęganie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Sprzęganie z kwasem siarkowym ulega szybkiemu wysyceniu po zastosowaniu dawek większych niż dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450 do czynnego metabolitu pośredniego (N-acetyl-benzochinonoimina), który po podaniu prawidłowej dawki, ulega szybkiej detoksykacji pod wpływem zredukowanego glutationu i po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym jest wydalany z moczem. Jednakże, w przypadku znacznego przedawkowania, stężenie tego toksycznego metabolitu jest zwiększone.

Eliminacja

Metabolity paracetamolu są wydalone głównie z moczem. 90% przyjętej dawki jest wydalone w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej glukuronidu (60-80%) i siarczanu (20-30%). Mniej niż 5% jest wydalone w postaci niezmienionej. Okres półtrwania paracetamolu w osoczu wynosi 2,7 godziny, a całkowity klirens wynosi 18 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 10-30 mL/min), czas wydalania paracetamolu ulega niewielkiemu wydłużeniu, okres półtrwania wynosi od 2 do 5,3 godziny. Szybkość eliminacji połączeń glukuronidowych i siarczanowych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest 3 razy wolniejsza niż u zdrowych osób. Dlatego, podczas podawania paracetamolu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny wynosi 10-30 mL/min), minimalny odstęp pomiędzy każdym podaniem należy zwiększyć do 6 godzin (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Parametry farmakokinetyczne i metabolizm paracetamolu u pacjentów w podeszłym wieku nie ulegają zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania w tej populacji pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie ujawniły szczególnego ryzyka stosowania u ludzi, poza informacjami zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Badania dotyczące miejscowej tolerancji roztworu paracetamolu do infuzji przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały dobrą tolerancję. W badaniach na świnkach morskich nie stwierdzono występowania opóźnionej nadwrażliwości kontaktowej.

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Stwierdzono, że paracetamol nie działa rakotwórczo u samców szczurów, ani u samców i samic myszy. Jednoznaczne dowody działania rakotwórczego odnotowano u samic szczurów na podstawie zwiększonej częstości występowania białaczki z komórek jednojądrzastych.

Przegląd porównawczy literatury na temat genotoksyczności i rakotwórczości paracetamolu wykazał, że genotoksyczne działanie paracetamolu występuje tylko w przypadku dawek większych niż zalecane, co powoduje poważne działania toksyczne, w tym wyraźne działanie toksyczne na wątrobę i szpik kostny. Poziom progowy dla genotoksyczności nie jest osiągany przy terapeutycznych dawkach paracetamolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian dwuwodny
Monotioglicerol
Kwas octowy (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Butelka przed otwarciem

2 lata

Po pierwszym otwarciu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli nie zostanie on użyty bezpośrednio po otwarciu, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania ponosi użytkownik.

Po rozcieńczeniu:

Okres ważności po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) lub roztworem glukozy 50 mg/mL (5%) lub mieszaniną obu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność po rozcieńczeniu przez 48 godzin w temperaturze do 30 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób otwarcia nie wyklucza ryzyka skażenia bakteryjnego, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie on użyty bezpośrednio po otwarciu, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE (system KabiPac) z wieczkiem z PE lub PE/PP z dwoma portami (infuzyjnym i do wstrzykiwań) zawierającymi gumowe dyski umożliwiające wprowadzenie igły, w tekturowym pudełku..

Wielkości opakowań:

10 butelek po 100 mL

40 butelek po 100 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podawanie

Tak jak w przypadku wszystkich roztworów do infuzji dostępnych w butelkach, należy pamiętać o konieczności dokładnego nadzorowania infuzji, bez względu na drogę jej podania, szczególnie tuż przed jej końcem. To monitorowanie pod koniec infuzji szczególnie dotyczy infuzji podawanej przez wkłucie centralne, aby uniknąć zatoru powietrznego.

Zgodność

Paracetamol Fresenius może być rozcieńczany 9 mg/mL (0,9%) roztworem sodu chlorku lub 50 mg/mL (5 %) roztworem glukozy w stosunku 1:10 (jedna objętość produktu leczniczego Paracetamol Fresenius i dziewięć objętości rozcieńczalnika) lub mieszaną obu.

Rozcieńczony roztwór należy obejrzeć i nie należy go używać, jeśli pojawiła się opalizacja, widoczne cząstki stałe lub osad.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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