

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Paracetamol Kabi 10 mg/ml otopina za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 10 mg paracetamola.  
Svaka ampula od 10 ml sadrži 100 mg paracetamola.  
Svaka bočica od 50 ml sadrži 500 mg paracetamola.  
Svaka boca od 100 ml sadrži 1000 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.  
Bistra i blago žućkasta otopina.  
Otopina je izoosmotska i njen pH je između 5,0 i 7,0.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Paracetamol Kabi je indiciran za:

- kratkotrajno liječenje umjereno jake boli, posebice boli nakon kirurških zahvata
- kratkotrajno liječenje vrućice,

u slučajevima kada je intravenska primjena klinički opravdana uslijed hitne potrebe za liječenjem boli ili hipertermije i/ili ukoliko nije moguć drugi put primjene.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Intravenska primjena.

Primjena bočice od 100 ml ograničena je na odrasle osobe, adolescente i djecu tjelesne težine veće od 33 kg.

Primjena ampule od 10 ml i bočice od 50 ml ograničena je na novorođenčad rođenu u terminu (donošenu), dojenčad, malu djecu i djecu tjelesne težine manje od 33 kg.

#### Doziranje

Doziranje se temelji na tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti tablicu za doziranje, niže)

Tjelesna težina bolesnika	Doza po primjeni	Volumen po primjeni	Najveći volumen lijeka Paracetamol Kabi (10 mg/ml) po primjeni na temelju gornje granice tjelesne težine za skupinu (ml)***	Najviša dnevna doza**

≤10 kg *	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg do ≤33kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg koja ne prelazi 2g
> 33 kg do ≤50kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg koja ne prelazi 3g
>50 kg s dodatnim rizičnim čimbenicima za hepatotoksičnost	1g	100 ml	100 ml	3g
> 50 kg bez dodatnih rizičnih čimbenika za hepatotoksičnost	1 g	100 ml	100 ml	4 g

\* **Nedonošćad:** Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti za nedonošćad (vidjeti dio 5.2).

\*\* **Najviša dnevna doza:** Najviša dnevna doza prikazana u gornjoj tablici jest najviša dnevna doza koja se primjenjuje u bolesnika koji ne primaju druge lijekove koji sadrže paracetamol i treba je prilagoditi sukladno tome ako bolesnici uzimaju takve lijekove.

\*\*\* **Bolesnici s manjom tjelesnom težinom trebaju manji volumen.**

- Najmanji vremenski razmak između dvije primjene mora iznositi najmanje 4 sata.
- Najmanji vremenski razmak između dvije primjene u bolesnika s teškim zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina ≤30 ml/min) mora iznositi najmanje 6 sati.
- U odraslih osoba koje boluju od hepatocelularne insuficijencije, kroničnog alkoholizma, kronične pothranjenosti (male pričuve glutaciona u jetri), dehidracije najviša dnevna doza ne smije preći 3 g (vidjeti dio 4.4).
- Ne smije se dati više od 4 doze u 24 sata.

#### Način primjene

Kad propisujete i primjenjujete Paracetamol Kabi 10 mg/ml otopinu, pazite na to da ne bude pogrešaka u doziranju zbog zabune između miligrama (mg) i mililitra (ml), što može dovesti do nehotičnog predoziranja i smrti. Svakako osigurajte da je propisana i primijenjena doza ispravna. Kad pišete recept, napišite i ukupnu dozu u miligramima i ukupnu dozu u mililitrima. Svakako osigurajte da doza bude točno izmjerena i primijenjena.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištenu otopinu treba ukloniti.

Prije primjene otopinu treba provjeriti na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje.

Otopina se primjenjuje kao 15-minutna intravenska infuzija.

#### **Bolesnici tjelesne težine ≤10 kg:**

- Staklena ampula i staklena bočica lijeka Paracetamol Kabi ne smije se objesiti kao infuzija zbog malog volumena lijeka koji se primjenjuje u ove populacije.
- Volumen koji će se primijeniti treba izvući iz ampule ili bočice i razrijediti u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida ili 5%-tnoj otopini glukoze do jedne desetine (jedan volumen lijeka Paracetamol Kabi na devet volumena otapala) i primijeniti u razdoblju od 15 minuta.
- Da bi se izmjerila odgovarajuća doza prema tjelesnoj težini djeteta i željeni volumen, treba uporabiti štrcaljku od 5 ili 10 ml. Međutim, nikad ne smije iznositi više od 7,5 ml po dozi.

- Korisnika uputite na uputu o lijeku za smjernice o doziranju.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, propacetamolklorid (predlijek paracetamola) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Slučajevi teške hepatocelularne insuficijencije (Child-Pugh >9).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Upozorenja

##### RIZIK OD MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA

Pazite da ne napravite pogrešku u doziranju zbog zabune između miligrama (mg) i mililitara (ml), jer to može dovesti do nehomičnog predoziranja i smrti (vidjeti dio 4.2).

Preporuča se primjena prikladnog peroralnog analgetika čim taj put primjene postane moguć.

Kako bi se izbjegao rizik predoziranja provjerite da drugi lijekovi koji se primjenjuju istodobno ne sadrže paracetamol ili propacetamolklorid.

Doze koje su veće od preporučenih povećavaju rizik vrlo teškog oštećenja jetre. Klinički znakovi i simptomi oštećenja jetre (uključujući fulminantni hepatitis, zatajenje jetrene funkcije, kolestatski hepatitis, citolitički hepatitis) obično se mogu primijetiti najranije za dva dana, i maksimalno za 4-6 dana nakon primjene. Potrebno je što prije započeti liječenje antidotom (vidjeti dio 4.9).

Paracetamol treba primjenjivati s posebnim oprezom u sljedećim slučajevima:

- Poremećaj funkcije jetre i hepatocelularna insuficijencija (Child-Pugh  $\leq 9$ )
- Hepatobilijarni poremećaji
- Meulengracht Gilbert-ov sindrom (nasljedna nehemolitička žutica)
- Teško zatajivanje bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), vidjeti dijelove 4.2 i 5.2
- Kronični alkoholizam
- Kronična pothranjenost (male pričuve glutaciona u jetri)
- U bolesnika u kojih se primjenjuje potpuna parenteralna prehrana (engl. total parenteral nutrition = TPN)
- Primjena induktora enzima
- Primjena hepatotoksičnih tvari
- U bolesnika koji pate od genetski uzrokovanog nedostatka G-6-PD (favizam) moguća je pojava hemolitičke anemije zbog smanjene alokacije glutaciona, uslijed primjene paracetamola
- Dehidracija

##### Utjecaj na laboratorijske nalaze

Paracetamol može utjecati na nalaz testova mokraćne kiseline koji koriste fosfovolframovu kiselinu i nalaz testova šećera u krvi koji koriste glukoza-oksidaza-peroksidazu.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Probenecid uzrokuje skoro dvostruko smanjenje klirensa paracetamola tako što inhibira njegovu konjugaciju s glukuronskom kiselinom. Treba razmotriti smanjenje doze paracetamola u slučaju istodobnog liječenja probenecidom.
- Salicilamid može produžiti poluvrijeme eliminacije paracetamola.
- U bolesnika koji istodobno uzimaju paracetamol i tvari koje induciraju enzime kao što su rifampicin, barbiturati, triciklički antidepresivi i neki antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, primidon), narušen je metabolizam paracetamola.
- Izolirani slučajevi ukazuju na neočekivanu hepatotoksičnost u bolesnika koji uzimaju alkohol ili lijekove koji induciraju enzime (vidjeti dio 4.9).
- Istodobna primjena paracetamola i kloramfenikola može produljiti djelovanje kloramfenikola.
- Istodobna primjena paracetamola i AZT (zidovudina) povećava sklonost neutropeniji.
- Istodobna primjena paracetamola i oralnih kontraceptiva, može smanjiti poluvrijeme eliminacije paracetamola.
- Istodobna primjena paracetamola (4 g na dan tijekom najmanje 4 dana) sa oralnim antikoagulansima može dovesti do blagih promjena INR vrijednosti. U ovom slučaju, potrebno je pojačano praćenje INR vrijednosti tijekom razdoblja istodobne primjene kao i tjedan dana nakon prestanka liječenja paracetamolom.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

##### Dojenje

Paracetamol se nakon peroralne primjene u malim količinama izlučuje u majčinom mlijeku. Nisu opisane nuspojave u dojene djece. U skladu s tim, Paracetamol Kabi se može primjenjivati u dojilja.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paracetamol Kabi nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Evaluacija nuspojava bazirana je na sljedećoj definiciji učestalosti:

Vrlo česte  $\geq 1/10$

Česte  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Manje česte  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Rijetke  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

Vrlo rijetke  $< 1/10\ 000$

Nepoznato učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Kao i kod svih lijekova koji sadrže paracetamol, nuspojave lijeka su rijetke ili vrlo rijetke a opisane su u sljedećoj tablici:

Organski sustav	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i		Trombocitopenija,	

limfnog sustava		leukopenija, neutropenija, agranulocitoza	
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost (u rasponu od običnog kožnog osipa ili urtikarije do anafilaktičkog šoka koji zahtijeva hitni prestanak primjene), bronhospazam	
Srčani poremećaji			Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Ozbiljne kožne reakcije	Eritem, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	malaksalost		
Pretrage	Povećana razina transaminaza		

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Postoji poseban rizik oštećenja jetre (uključujući fulminantni hepatitis, zatajenje jetrene funkcije, kolestatski hepatitis, citolitički hepatitis) u starijih bolesnika, male djece, bolesnika s bolešću jetre, kroničnog alkoholizma, bolesnika s kroničnom pothranjenošću te u bolesnika koji istodobno primaju lijekove induktore enzima. U navedenim slučajevima predoziranje može biti smrtonosno.

##### *Simptomi predoziranja*

Simptomi se obično javljaju unutar prvih 24 sata i obuhvaćaju: mučninu, povraćanje, anoreksiju, bljedilo i abdominalnu bol.

Predoziranje sa 7,5 g ili više paracetamola u jednokratnoj dozi kod odraslih, odnosno 140 mg/kg tjelesne težine u jednokratnoj primjeni u djece, uzrokuje nekrozu jetrenih stanica, koja može voditi do potpune i ireverzibilne nekroze, s posljedičnom hepatocelularnom insuficijencijom, metaboličkom acidozom i encefalopatijom, koje mogu dovesti do kome i ponekad do smrti. Istovremeno, opažen je porast razine jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat-dehidrogenaze i bilirubina zajedno sa smanjenom razinom protrombina, koji se mogu pojaviti 12 do 48 sati nakon primjene.

Klinički simptomi oštećenja jetre obično su vidljivi nakon dva dana, te dostižu svoj maksimum nakon 4 do 6 dana.

##### Mjere kod predoziranja

- Hitan prijem u bolnicu.
- Prije započinjanja liječenja treba uzeti uzorak krvi za test razine paracetamola u krvi, i to što je prije moguće nakon predoziranja.

- Liječenje uključuje davanje antidota, N-acetilcisteina (NAC), intravenski ili peroralno, po mogućnosti prije 10-tog sata. Međutim, NAC može postići stanoviti stupanj zaštite i nakon 10 sati, ali u tom slučaju liječenje traje duže.
- Simptomatsko liječenje.
- Potrebno je napraviti jetrene probe na početku liječenja i ponavljati ih svaka 24 sata. U većini slučajeva se jetrene transaminaze vraćaju na normalu nakon jednog do dva tjedna s potpunim oporavkom jetrene funkcije. Međutim, kod vrlo teških slučajeva može biti nužna transplantacija jetre.
- Hemodijaliza može smanjiti koncentraciju paracetamola u plazmi, no s ograničenim učincima.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali analgetici i antipiretici, anilidi  
ATK oznaka: N02BE01

Točan mehanizam analgetskog i antipiretskog djelovanja paracetamola još nije utvrđen, vjerojatno uključuje središnje i periferne učinke.

Paracetamol Kabi pruža početak ublažavanja boli unutar 5 do 10 minuta nakon početka primjene. Vrhunac analgetskog učinka postiže se nakon 1 sata, a učinak obično traje 4 do 6 sati.

Paracetamol Kabi snižava temperaturu unutar 30 minuta nakon primjene. Antipiretski učinak traje najmanje 6 sati.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Odrasli

##### Apsorpcija

Farmakokinetika paracetamola je linearna do 2 g nakon jednokratne primjene i nakon ponovljene primjene tijekom 24 sata.

Bioraspoloživost paracetamola nakon infuzije 500 mg i 1 g paracetamola slična je onoj koja se može opaziti nakon infuzije 1 g i 2 g propacetamola (što odgovara 500 mg, odnosno 1 g paracetamola). Maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi ( $C_{max}$ ) opažena na kraju 15-minutne intravenske infuzije 500 mg i 1 g paracetamola iznosi oko 15  $\mu\text{g/ml}$ , odnosno 30  $\mu\text{g/ml}$ .

##### Distribucija

Volumen distribucije paracetamola iznosi otprilike 1 L/kg. Paracetamol se ne veže u većoj mjeri na proteine plazme (oko 10%). Dvadeset minuta nakon infuzije 1 g paracetamola, značajne koncentracije paracetamola (oko 1,5  $\mu\text{g/ml}$ ) mogu se naći u cerebrospinalnoj tekućini.

##### Metabolizam

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri kroz dva glavna jetrena puta: konjugacija s glukuronskom kiselinom i konjugacija sa sulfatnom kiselinom. Potonji put se brzo zasićuje kod doza koje su veće od terapijskih. Mali dio (manje od 4%) se metabolizira putem citokroma P450 na reaktivni međuprodukt (N-acetil-benzokinonimin), koji se kod normalne primjene, brzo detoksicira reduciranim glutationom i eliminira u urinu nakon konjugacije s cisteinom i merkapturičnom kiselinom. Međutim, u slučaju teškog predoziranja količina ovog toksičnog metabolita je povećana.

##### Eliminacija

Metaboliti paracetamola uglavnom se izlučuju u urinu. 90% primijenjene doze se izlučuje unutar 24 sata, uglavnom kao konjugati glukuronida (60 – 80%) i sulfata (20 – 30%). Manje od 5% se eliminira nepromijenjeno. Poluvrijeme života u plazmi iznosi 2,7 sati, a ukupni klirens u tijelu je 18 l/h.

### Novorođenčad, dojenčad i djeca

Farmakokinetički parametri paracetamola koji opaženi u dojenčadi i djece slični su onima u odraslih, s iznimkom poluživota u plazmi, koji je nešto kraći (1,5 do 2 sata) nego u odraslih. U novorođenčadi je poluživot u plazmi duži nego u dojenčadi, tj iznosi oko 3,5 sati. Novorođenčad, dojenčad i djeca u dobi do 10 godina, izlučuju značajno manje konjugata glukuronida a više konjugata sulfata nego odrasli.

Tablica: farmakokinetičke vrijednosti ovisne o dobi (standardizirani klirens,  $*CL_{std}/F_{oral}(l.h^{-1} 70 kg^{-1})$ )

Dob	Težina	$CL_{std}/F_{oral}(l.h^{-1} 70 kg^{-1})$
40 tjedana PCA	3,3	5,9
3 mjeseca PNA	6	8,8
6 mjeseci PNA	7,5	11,1
1 godina PNA	10	13,6
2 godine PNA	12	15,6
5 godina PNA	20	16,3
8 godina PNA	25	16,3

\* $CL_{std}/$  je populacijska procjena za CL

PCA – postkonceptijska dob (od engl. postconceptional age)

PNA – postnatalna dob (od engl. postnatal age)

### Posebne skupine bolesnika

#### Zatajivanje bubrega

U slučaju teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina 10 – 30 ml/min) eliminacija paracetamola je u određenoj mjeri odgođena, pri čemu se poluvrijeme eliminacije kreće u rasponu od 2 do 5,3 sata. Za konjugate glukuronida i sulfata je brzina eliminacije 3 puta sporija u osoba s teškim oštećenjem bubrega nego u zdravih osoba. Stoga se, u slučaju primjene paracetamola u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min) preporuča povećati minimalni razmak između pojedinih primjena na 6 sati (vidjeti dio 4.2).

#### Starije osobe

Farmakokinetika i metabolizam paracetamola nisu promijenjeni u starijih osoba. Kod ove skupine bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu pokazali posebne opasnosti za ljude osim informacija koje su navedene u ostalim dijelovima ovog Sažetka.

Studije o lokalnoj podnošljivosti Paracetamol Kabi otopine za infuziju kod štakora i kunića pokazale su dobru podnošljivost. Odsutnost odgođene kontaktne preosjetljivosti ispitana je na zamorčićima. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

cistein  
manitol (E421)

voda za injekcije

## 6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## 6.3. Rok valjanosti

*Bočica prije otvaranja*  
24 mjeseca

*Ampula prije otvaranja*  
18 mjeseci

*Nakon prvog otvaranja*

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 6 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta lijek se treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi 2 – 8°C, osim ako se otvaranje i čuvanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ako se razrjeđuje u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5 %-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml), otopina se mora upotrijebiti odmah.

Ukoliko se razrijeđena otopina ne upotrijebi odmah, ne čuvajte je dulje od 6 sati (uključujući i vrijeme infuzije).

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml bezbojne staklene ampule (tip I).

50 ml staklene bočice (tip II) sa halobutilnim čepom i aluminijskom/plastičnom „flip-off“ kapičom.

100 ml staklene boce (tip II) sa halobutilnim čepom i aluminijskom/plastičnom „flip-off“ kapičom.

Veličina pakiranja:

10 ampula

10 bočica/boca

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Rukovanje

Da biste izvukli otopinu, uporabite iglu od 0,8 mm (igla od 21 G) i okomito probušite čep na za to posebno označenom mjestu.

Kao i sve otopine za infuziju pakirane u staklenim ampulama ili bočicama, treba upamtiti da je potreban pomni nadzor pogotovo pri kraju infuzije, bez obzira na put primjene infuzije. Ovo praćenje pri kraju infuzije posebno se odnosi na infuziju primijenjenu centralnim putem, zbog sprječavanja zračne embolije.



### Kompatibilnost

Paracetamol Kabi 10 mg/ml otopina za infuziju može se razrjeđivati u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5 %-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml) do jedne desetine (jedan volumen lijeka Paracetamol Kabi na devet volumena razrjeđivača).

Razrijeđenu otopinu treba vizualno pregledati te se ne smije upotrijebiti u slučaju zamućenja, vidljivih čestica ili taloga.

### Zbrinjavanje

Neupotrijebljenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Fresenius Kabi d.o.o., Strojarska cesta 20, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-952726415

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

31.01.2013./14.03.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11.12.2020.