

CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT¹

This certificate conforms to the format recommended by the
World Health Organization
(*Explanatory Notes and General Instructions attached*)

Exporting (certifying) country: **Switzerland**

Importing (requesting country): **Saudi Arabia**

1. Proprietary name (if applicable) and dosage form:

a) in Switzerland: **Paraconica 1 g I.V., solution for infusion**

b)* in the importing country: **Paraconica 1000 mg IV**

* not verified by the certifying authority

1.1 Active ingredient(s)² and amount(s) per unit dose:

Complete composition including excipients is attached: yes no

Paracetamol 1.0 g/100 ml

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country?³

yes

1.3 Is this product on the market in the exporting country?

yes **no**, product destined to be exported solely

2A.1 Number of product licence⁴ and date of issue:

62'711 01 October 18, 2013

2A.2 Product licence holder (name and address):

**Acino Pharma AG
Birsweg 2
4253 Liesberg, Switzerland**

2A.3 Status of licence holder⁵:

c

2A.3.1 For categories b, c and d the name and address of the manufacturing site(s)
producing the dosage form is:⁶

**S.M. Farmaceutici Srl
Zona industriale
85050 Tito (PZ), Italy**

2A.4 Is Summary Basis of Approval appended?⁷

no

2A.5 Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the licence?

yes

2A.6 Applicant for certificate, if different from licence holder (name and address):⁸

**Acino Pharma AG
Dornacherstrasse 114
4147 Aesch, Switzerland**

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced?⁹

not applicable

3.1 Periodicity of routine inspections (years):

3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization?¹⁰

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product including Good Manufacturing Practice (GMP)?¹¹

yes

if **no**, explain:

Address of certifying authority:

Swissmedic
Swiss Agency for Therapeutic Products
Tel. +41 31 322 03 70 (direct)
Fax. +41 31 322 04 19 (direct)

Name of authorized person:

Dr. Alfred Rytz

Signature:

[Handwritten signature]
25 MAR 2014

Stamp and date:

Attachment(s):

Detailed composition
Product information for professionals



No. 007032
Seen for legalization of
the above signature

Berne, 01 APR 2014

SWISS FEDERAL CHANCELLERY

[Handwritten signature]
Yvonne Agosti

تصادق سفارة المملكة العربية السعودية
(التمديد الفئوي) في بيرن على صحة
التمديد والتوقيع دون تغييرتها عن التوقيعات
المستلمة: ٩٥١
٨ . ١٤٣٥

[Handwritten signature]
بنصر بن علي التميمي





General Instructions

Please refer to the guidelines for full instructions on how to complete this form and information on the implementation of the scheme.

The forms are suitable for generation by computer. They should always be submitted in type face.

Additional sheets should be appended, as necessary, to accommodate remarks and explanations.

Explanatory Notes (Type A)

- 1 This certificate, which is in the format recommended by WHO, establishes the status of the pharmaceutical product and of the applicant for the certificate in the exporting country. It is for a single product only since manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.
- 2 Use, whenever possible, international nonproprietary names (INNs) or national nonproprietary names.
- 3 When applicable, append details of any restriction applied to the sale, distribution or administration of the product that is entered into the product licence.
- 4 Indicate, when applicable, if the licence is provisional, or the product has not yet been approved.
- 5 Specify whether the person responsible for placing the product on the market:
 - (a) manufactures the dosage form;
 - (b) packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company;
 - (c) is involved in none of the above; or
 - (d) manufactures the dosage form and further manufacturing sites for the dosage form may be involved
- 6 This information can only be provided with the consent of the product licence holder or, in the case of nonregistered products, the applicant. Non-completion of this section (2A.3.1) indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information.
It should be noted that information concerning the site of production is part of the product licence. If the production site is changed, the licence has to be updated or it is no longer valid.
- 7 This refers to the document, prepared by some national regulatory authorities, that summarizes the basis on which the product has been licensed.
- 8 In this circumstance, permission for issuing the certificate is required from the product licence holder. This permission has to be provided to the authority by the applicant.
- 9 Not applicable means the manufacture is taking place in a country other than that issuing the product certificate and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.
- 10 The requirements for good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those in the report of the Thirty-second Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO Technical Report Series No. 823, 1992. Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardization and are published in the WHO Technical Report Series.
- 11 This section is to be completed when the product licence holder or applicant conforms to status (b), (c) or (d) as described in note 5 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the finished dosage form, and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.



We certify herewith that the detailed composition of (Product name and dosage form)

Paraconica 1 g I.V., solution for infusion
(name in Switzerland)

Marketing authorization number: **62'711 01**

is the following:

Ingredients (actives and others)	Quantities and units
API:	Unit formula 100ml
Paracetamol	1.0 g (1)
Excipients	
Mannitol	3.9096 g
Disodium Phosphate dihydrate	15.0 mg
Hydrochloric acid 1M	q.s. pH = 5.0 - 6.0
Sodium hydroxide 1M	q.s. pH = 5.0 - 6.0
Cysteine hydrochloride monohydrate	25.0 mg
Water For Injection	ad 100 ml (2)
Nitrogen	q.s.
	(1): quantity is adjusted according to the potency (P) given in the certificate of analysis: Formula: $\text{Quantity} \times \frac{100}{P}$
	(2) : for a density of 1.017 + 0.2%.

Bern,

25 MAR 2014



Swissmedic
Swiss Agency for Therapeutic Products

[Handwritten signature]
Dr. Alfred ...



We certify herewith that the following is the latest Swiss Product information for the medical professionals as approved by Swissmedic in September 2013 (*month,year*)

Paraconica 1 g I.V., solution for infusion
(name in Switzerland)
Marketing authorization number: **62'711 01**

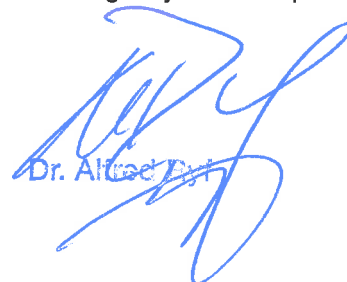
See attached information

Bern,

25 MAR 2014

Swissmedic
Swiss Agency for Therapeutic Products




Dr. Alfred Dyt

Paraconica 1g I.V.**Zusammensetzung**

Wirkstoff: Paracetamolium 10 mg/ml.

Hilfsstoffe: Mannitolium, Dinatrii phosphas dihydricus, Antiox.: Cysteini hydrochloridum monohydricum 25 mg, Aqua ad iniectionem q.s. ad 100 ml.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Infusionslösung: 1 Durchstechflasche enthält 1 g Paracetamol in 100 ml.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Kurzzeitbehandlung von leichten bis mässig starken Schmerzen, wenn eine perorale Verabreichung nicht möglich ist (z.B. unmittelbar post-operativ, wo nichtsteroidale Entzündungshemmer oft kontraindiziert sind).

Zur Kurzzeitbehandlung von Fieber.

Dosierung/Anwendung

Die Anwendung des Präparates Paraconica 1 g I.V. ist beschränkt auf Patienten, welche schwerer als 33 kg sind.

Anwendung

Paraconica ist eine Fertiglösung. Es wird als 15-minütige i.v. Infusion verabreicht. Wirksamkeit und Sicherheit einer langsameren oder schnelleren Verabreichung sind nicht untersucht. Bei Kindern beträgt das Volumen der Infusionslösung 1,5 ml/kg pro Verabreichung.

Wie bei allen Infusionslösungen in Glasdurchstechflaschen ist daran zu denken, dass die Infusion unabhängig von der Infusionsroute besonders gegen Ende der Infusion gründlich überwacht werden muss. Die Überwachung zum Infusionsende ist besonders bei zentralvenöser Infusion wichtig, um eine Luftembolie zu vermeiden.

*Dosierung*Erwachsene >50 kg

1 g Paracetamol pro Verabreichung, bis 4-mal täglich. Der minimale Zeitabstand zwischen zwei Verabreichungen muss 4 Stunden sein, und die maximale Tagesdosis darf 4 g nicht übersteigen.

Erwachsene und Kinder schwerer als 33 kg und leichter als 50 kg

15 mg Paracetamol pro kg Körpergewicht pro Verabreichung, bis 4-mal täglich. Der minimale Zeitabstand zwischen zwei Verabreichungen muss 4 Stunden sein, und die maximale Tagesdosis darf 60 mg/kg nicht übersteigen (nicht mehr als 3 g).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 10–30 ml/min) sollte der minimale Zeitabstand zwischen zwei Verabreichungen auf 6 Stunden verlängert werden (siehe «Kinetik spezieller Patientengruppen»).

Bei Patienten mit einer chronischen oder aktiven Lebererkrankung, insbesondere mit einer hepatozellulären Insuffizienz, chronischem Alkoholismus, chronische Fehlernährung (niedrige Reserven an hepatischem Glutathion) oder Dehydratation darf die tägliche Dosis von 3 g Paracetamol nicht überschritten werden.

Maximale Therapiedauer

Dauer der Behandlung bei Erwachsenen und Kindern: max. 2 Tage.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Paracetamol, Propacetamol (Paracetamol) oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung «Zusammensetzung»).

Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel (kann zu hämolytischer Anämie führen).
Hereditäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie (Morbus Meulengracht).

Schwere hepatozelluläre Insuffizienz oder schwere aktive Lebererkrankung.

Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-clearance <10 ml/min).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Paracetamol ist mit Vorsicht einzusetzen bei:

- hepatozellulärer Insuffizienz,
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance ≤ 30 ml/min; siehe «Pharmakokinetik»),
- chronischem Alkoholismus,
- gleichzeitiger Gabe von potentiell hepatotoxischen Medikamenten, bei Leberenzym-Induktoren oder bei übermässigem Alkoholkonsum; in diesen Fällen ist das Nutzen-/Risikoverhältnis sorgfältig und unter Berücksichtigung von therapeutischen Alternativen zu überprüfen,
- Anorexie, Bulimie oder Kachexie; chronische Fehlernährung (niedrige Reserven von hepatischem Glutathion),
- Dehydratation, Hypovolämie.

Vorsicht ist geboten bei Alkoholüberkonsum. Alkohol kann die Hepatotoxizität von Paracetamol steigern, dies insbesondere bei gleichzeitiger Nahrungskarenz. In solchen Fällen kann bereits eine therapeutische Paracetamoldosis zu Leberschädigung führen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass andere angewendete Arzneimittel kein Paracetamol enthalten.

Höhere Dosierungen als empfohlen bergen das Risiko einer sehr schweren Leberschädigung.

Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Paraconica mit anderen Medikamenten kann die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Wirkungen erhöhen.

Die Co-Medikation mit Phenytoin kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Paracetamol und durch den Anstieg toxischer Paracetamol-Metaboliten zu einem erhöhten Risiko einer Hepatotoxizität führen. Patienten mit einer Phenytoin Therapie sollen daher die Anwendung hoher und/oder chronischer Dosen von Paracetamol vermeiden. Die Patienten sollten dabei hinsichtlich Anzeichen von Hepatotoxizität überwacht werden.

Die dosisabhängige potentielle Hepatotoxizität von Paracetamol kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Induktoren des Cytochrom-P450-Systems (wie Isoniazid, Rifampicin, Antikonvulsiva, Barbiturate, Zidovudin, Antikoagulantien, Amoxicillin/Clavulansäure und Alkohol) erhöht werden.

Die Hepatotoxizität kann ebenfalls durch Salicylamid erhöht werden, da es die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol verlängert.

Paracetamol verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol um das 5-fache.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Zidovudin und Paracetamol wird die Neigung zu einer Neutropenie verstärkt.

Probenecid hemmt die Konjugation von Paracetamol mit Glukuronsäure und reduziert dadurch die Clearance von Paracetamol um etwa die Hälfte. Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid sollte deshalb die Dosis von Paracetamol reduziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol mit oralen Antikoagulantien kann zu einer Erhöhung des INR-Wertes führen. Eine intensivere Überwachung des INR-Wertes sollte daher während der gleichzeitigen Anwendung und während einer Woche nach Absetzen der Paracetamol-Behandlung erfolgen.

(Produkt von
siehe Rubrik
führen).

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Tierversuche zur Reproduktionstoxizität wurden mit der intravenösen Form von Paracetamol nicht durchgeführt. Studien zur oralen Anwendung ergaben jedoch keine Fehlbildungen oder fetotoxische Effekte.

Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Paracetamol sind begrenzt. Epidemiologische Daten zur Anwendung von oralen therapeutischen Paracetamol-Dosen zeigen jedoch keine Nebenwirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf oder auf die Gesundheit des Fetus/des Neugeborenen.

Prospektive Daten zu einer Überdosierung in der Schwangerschaft ergaben kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.

Dennoch sollte Paraconica während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Die empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung sind in diesem Fall strikt einzuhalten.

Stillzeit: Bei stillenden Müttern geht weniger als 1% der verabreichten Paracetamol-Dosis in die Muttermilch über. Nebenwirkungen auf gestillte Säuglinge sind bisher nicht berichtet worden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Selten: allergisch bedingte Thrombozytopenie, Hämolyse, Leukopenie, Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose

Störungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen wie Quincke-Oedem, Atemschwierigkeiten, Bronchospasmus, Schwitzen, Übelkeit, Blutdruckabfall bis zum anaphylaktischen Schock
Ein kleiner Teil (5-10%) von Patienten mit Acetylsalicylsäure-induziertem Asthma oder anderen Manifestationen einer sog. Acetylsalicylsäure-Intoleranz kann in ähnlicher Weise auch auf Paracetamol reagieren (Analgetika-Asthma).

Funktionsstörungen der Gefässe

Selten: Hypotonie

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Selten: erhöhte Lebertransaminase-Werte

Im Falle einer Überdosierung kann eine hepatische Nekrose auftreten.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschläge (Rötungen oder Urtikaria)

Selten: Exfoliation, toxische Epidermolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Im Falle einer Überdosierung kann Nephrotoxizität auftreten.

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Selten: Unwohlsein

Post-Marketing Erfahrung:

Ebenfalls wurde während der Post-Marketing-Beobachtungsphase über die folgenden unerwünschten Wirkungen berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Hämolytische Anämie (speziell bei Patienten mit G-6-PD-Mangel)

Funktionsstörungen des Herzens

Tachykardie

Gastrointestinale Störungen

Erbrechen, Pankreatitis

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Cholestase, Ikterus, fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen, erhöhte Leberenzymwerte

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Juckreiz, Flushing

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Reaktion an der Injektionsstelle (Erythem, Juckreiz)

Überdosierung

Ein Vergiftungsrisiko besteht besonders bei älteren Menschen, bei kleinen Kindern, bei Patienten mit Lebererkrankung, bei chronischem Alkoholismus, bei chronisch mangelernährten Patienten sowie bei Patienten, die Enzyminduktoren erhalten. In diesen Fällen können Vergiftungen letal verlaufen.

Eine Überdosis, 7,5 g Paracetamol oder mehr in einer einzelnen Gabe bei Erwachsenen oder 140 mg/kg Körpergewicht in einer einzelnen Gabe bei Kindern, verursacht eine zytolytische Hepatitis, die eine vollständige und irreversible hepatische Nekrose induzieren kann. Diese kann zu einem akuten oder fulminanten Leberversagen, Leberinsuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen, die Koma und Tod zur Folge haben können. Gleichzeitig werden 12–48 Stunden nach der Gabe erhöhte Plasmaspiegel an Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und Bilirubin zusammen mit einem erniedrigten Prothrombinspiegel beobachtet. Klinische Symptome einer Leberschädigung treten normalerweise zum ersten Mal nach 2 Tagen auf und erreichen ihren Höhepunkt nach 4–6 Tagen.

Während der ersten 24 Std. gibt es keine spezifischen Frühsymptome. Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Unwohlsein, Blässe und Bauchschmerzen können auftreten und bestehen bleiben. Hepatische Schädigungen können 24 Std. bis 5 Tage nach der Verabreichung auftreten.

Das Vorkommen einer massiven Überdosierung, das wesentliche Risiko von Paracetamol (vor allem bei den Tabletten), scheint wenig wahrscheinlich mit Paraconica (i.v. Verabreichung im Spital).

Notfallmassnahmen

Unabhängig davon wie gross die vermutete Menge des verabreichten Paracetamols ist, muss in jedem Fall und so rasch als möglich (möglichst innerhalb von 10 Stunden nach der Überdosierung) N-Acetylcystein (NAC) i.v. oder oral verabreicht werden. NAC kann auch nach 10 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten, in diesen Fällen ist jedoch eine längere Behandlung erforderlich. Die Paracetamol-Konzentration im Plasma muss so rasch als möglich (frühestens 3 Stunden nach der Überdosierung) bestimmt werden. Das Resultat muss jedoch nicht vorliegen, bevor mit der Behandlung mit NAC begonnen wird.

Plasmakonzentrationen von >200 µg/ml nach 4 Std., von >100 µg/ml nach 8 Std., von >50 µg/ml nach 12 Std. und von >30 µg/ml nach 15 Std. können Leberschädigungen bis hin zum hepatischen Koma mit tödlichem Verlauf verursachen. Die Hepatotoxizität ist direkt von der Plasmakonzentration abhängig.

Lebertests müssen von Anfang an durchgeführt und alle 24 Stunden wiederholt werden.

Üblicherweise beobachtet man eine Erhöhung der Leberenzyme (ALAT und ASAT), die sich nach ein bis zwei Wochen normalisiert. Eine ergänzende symptomatische Behandlung (nach N-Acetylcystein i.v. oder oral) soll aufgrund der Paracetamol-Blutspiegel und der Zeitspanne seit der Paraconica-Überdosierung festgelegt werden.

Eigenschaften/Wirkungen

Code: N02BE01

Wirkungsmechanismus

Paracetamol mit dem Wirkstoff Paracetamol ist ein Analgetikum und Antipyretikum, welches nicht salicylsäure- und nicht opioidhaltig ist. Für die analgetische Wirkung von Paracetamol ist die Prostaglandinsynthese-Hemmung auf der zentralen Ebene massgebender als auf der peripheren. Die antipyretische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum. Paracetamol verfügt über keine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung und hat keinen Einfluss auf die Hämostase oder die Magenschleimhaut.

Pharmakodynamik

Mit einer i.v. Infusion von Paracetamol über 15 Minuten wird der maximale analgetische Effekt in 1 Stunde erreicht; die analgetische Wirkung hält im Allgemeinen 4 bis 6 Stunden an.

Mit einer i.v. Infusion von Paracetamol über 15 Minuten beginnt die Fiebersenkung innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der Verabreichung und die antipyretische Wirkung dauert mindestens 6 Stunden.

Pharmakokinetik

Absorption

Die Pharmakokinetik des Paracetamols ist beim Erwachsenen linear bis zu einer Dosis von 2 g, verabreicht als Einzeldosis und nach wiederholter Verabreichung über 24 Stunden.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) am Ende einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 500 mg Paracetamol beträgt etwa 15 µg/ml und nach Infusion von 1 g Paracetamol etwa 30 µg/ml.

Distribution

Das Verteilungsvolumen von Paracetamol ist beim Erwachsenen ca. 1 Liter/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt weniger als 20%, bei Überdosierung jedoch bis zu 50%.

Metabolismus

Paracetamol wird beim Erwachsenen in der Leber über die zwei folgenden hauptsächlichen Stoffwechselwege metabolisiert: die Glukurokonjugierung (60–80%) und Sulfokonjugierung (20–40%). Der letztere Abbauweg kann bei Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereichs sehr schnell gesättigt werden. Eine kleine Fraktion (weniger als 4%) wird durch Cytochrom P450 in die zwei toxischen Metaboliten p-Aminophenol und N-Acetyl-p-Benzochinonimin umgewandelt, welche rasch durch Konjugierung mit Glutathion und Cystein inaktiviert werden. Bei massiver Überdosierung ist die Menge dieser toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Nieren. 90% der verabreichten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden in den Urin ausgeschieden, als Glukurokonjugate (60–80%), als Sulfokonjugate (20–30%) und weniger als 5% in unveränderter Form.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 2,7 Stunden und die totale Körperclearance ist ca. 18 Liter/h.

Paracetamol geht nicht in die Galle über. Es passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

Die Verteilung von Paracetamol in die Zerebrospinalflüssigkeit wurde nach einer Kurzinfusion (1 g Paracetamol) bei 43 Patienten, die wegen Kompressionsschmerzen der Lumbosacral-Nervenwurzel hospitalisiert waren, untersucht. Signifikante Paracetamol-Konzentrationen (ca. 1,5 µg/ml) wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit 20 Minuten nach der Infusion nachgewiesen. Die maximalen Paracetamolkonzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit wurden zwischen der 2. und 4. Stunde gemessen und waren grösser als die Plasmakonzentrationen zwischen der 4. und 12. Stunde.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz: Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance ≤ 10 ml/min) ist die Paracetamol-Elimination wenig verlangsamt, die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2 und 5,3 Stunden. Die Eliminationsgeschwindigkeit der Glukuro- und Sulfokonjugate ist 3-mal langsamer bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz als bei Gesunden. Es ist jedoch bei dieser Population keine Dosisanpassung notwendig, da die Glukuro- und Sulfokonjugate nicht toxisch sind. Allerdings wird empfohlen, den Mindestabstand zwischen den einzelnen Anwendungen auf 6 Stunden zu verlängern, wenn Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) angewendet wird (siehe «Dosierung/Anwendung»). Falls die Kreatinin-clearance weniger als 10 ml/min beträgt, soll Paracetamol nicht i.v. verabreicht werden, da dazu keine Daten existieren.

Leberinsuffizienz: Die Plasmahalbwertszeit ist bei Patienten mit einer geringen Leberinsuffizienz weitgehend unverändert. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist sie jedoch erheblich verlängert.

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Paracetamol sind bei älteren Patienten unverändert. Daher ist in dieser Population keine Dosisanpassung notwendig.

Neugeborene, Säuglinge und Kinder: Die beobachteten pharmakokinetischen Faktoren von Paracetamol bei Säuglingen und Kindern sind ähnlich wie diejenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme der Plasmahalbwertszeit, die wenig kürzer ist (1,5 bis 2 Stunden). Bei Neugeborenen ist die Plasmahalbwertszeit länger als bei Säuglingen, d.h. ca. 3,5 Stunden. Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis 10 Jahre eliminieren signifikant weniger Glukurokonjugate und mehr Sulfokonjugate als Erwachsene. Die totale Exkretion von Paracetamol und seiner Metaboliten ist altersunabhängig.

Präklinische Daten

Präklinische Daten ergeben keinen Hinweis auf spezielle Gefahren für den Menschen, die über die Informationen in anderen Abschnitten dieser Fachinformation hinausgehen.

Studien zur lokalen Verträglichkeit von Paracetamol i.v. an Ratten und Kaninchen zeigten eine gute Verträglichkeit.

Untersuchungen am Meerschweinchen zeigten keine verzögerte Kontaktallergie.

Sonstige Hinweise

Hinweis für die Handhabung

Vor der Anwendung soll Paraconica bzgl. Partikel und Verfärbung überprüft werden. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Inkompatibilitäten

Es wird empfohlen, Paraconica nicht mit anderen Medikamenten zu mischen, ohne vorher die Verträglichkeit geprüft zu haben.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Paracetamol kann die Resultate der Blutharnsäure-Bestimmung mittels der Phosphowolframat-Reduktionsmethode und der Blutzucker-Messung mittels der Glukoseoxidase-Methode verfälschen.

Haltbarkeit

Verfalldatum beachten! Die Infusionslösung enthält kein Konservierungsmittel und ist aus mikrobiologischen Gründen unmittelbar nach Anbruch zu verwenden. Restlösung muss vernichtet werden.

Stabilitätsuntersuchungen zeigen, dass Paraconica bis zu 10-fach mit 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%-iger Glucose-Lösung verdünnt werden kann. Nach einer solchen Verdünnung sollte die Lösung visuell untersucht werden und darf nicht angewendet werden, wenn Trübungen, Partikel oder Ausfällungen sichtbar sind. Ausserdem soll die

Information
...nte Lösung ebenfalls sofort, jedoch nicht mehr als eine Stunde (einschliesslich der
...usionszeit) nach Verdünnung verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise
Bei Raumtemperatur (15–25 °C) lagern. Darf nicht im Kühlschrank gelagert werden. Nicht
tiefkühlen. Vor Licht schützen.

Zulassungsnummer

62'711 (Swissmedic).

Packungen

Paraconica 1 g I.V. Infusionslösung:
Durchstechflaschen 10 x 100 ml (Spitalpackung)

Zulassungsinhaberin

Acino Pharma AG, Liesberg

Stand der Information

Dezember 2012

14 00 1004

**Translation of product information
for professionals**

We, Acino Pharma AG, Dornachertrasse 114, 4147 Aesch-Basel, Switzerland (*company's name and address*), certify herewith that the following is the true translation of the latest Swiss Product information for the medical professionals as approved by Swissmedic in September, 2013 (*month, year*)

Paraconica 1 g I.V., solution for infusion
(name in Switzerland)

Marketing authorization number: **62'711 01**

See attached translation

Place,

Date:

Company:

Name

Paraconica 1 g I.V.

Composition

Active substance: paracetamol 10 mg/mL.

Excipients: mannitol, disodium phosphate dihydrate, antioxidant: cysteine hydrochloride monohydrate 25 mg, water for injections q.s.p. 100 mL.

Pharmaceutical form and amount of active substance per unit

Solution for infusion: 1 vial contains 1 g paracetamol in 100 mL.

Indications/Possibilities for use

For short-term treatment of mild to moderately severe pain when oral administration is not possible (e.g. immediately post-operatively, when non-steroidal anti-inflammatory agents are often contraindicated).

For short-term treatment of fever.

Posology/Administration

Use of the product Paraconica 1 g I.V. is restricted to patients weighing more than 33 kg.

Administration

Paraconica is a ready-to-use solution. It is administered as a 15-minute I.V. infusion. Efficacy and safety of slower or faster administration have not been investigated. In children, the volume of solution for infusion is 1.5 mL/kg per administration.

As with all solutions for infusion in glass vials, it must be remembered that the infusion must be carefully monitored, regardless of the route of infusion, particularly towards the end of the infusion. Monitoring at the end of the infusion is particularly important in central venous infusions, in order to avoid an air embolism.

Posology

Adults >50 kg

1 g paracetamol per administration, up to 4 times daily. The minimum interval between two administrations must be 4 hours and the maximum daily dose must not exceed 4 g.

Adults and children weighing more than 33 kg and less than 50 kg

15 mg paracetamol per kg body weight per administration, up to 4 times daily. The minimum interval between two administrations must be 4 hours and the maximum daily dose must not exceed 60 mg/kg (no more than 3 g).

Special dosage instructions

In severe renal insufficiency (creatinine clearance 10-30 mL/min), the minimum interval between two administrations should be extended to 6 hours (see "Kinetics in special patient groups").

In patients with chronic or active liver disease, especially with hepatocellular insufficiency, chronic alcoholism, chronic malnutrition (low reserves of hepatic glutathione) or dehydration, the daily dose must not exceed 3 g paracetamol.

Maximum duration of therapy

Duration of treatment in adults and children: max. 2 days.

Contraindications

Hypersensitivity reactions to paracetamol, propacetamol (prodrug of paracetamol) or any of the excipients in the composition (see the section "Composition").

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (can lead to haemolytic anaemia).

Hereditary constitutional hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome).

Severe hepatocellular insufficiency or severe active liver disease.

Severe renal dysfunction (creatinine clearance <10 mL/min).

Warnings and precautions

Paracetamol should be used with caution in cases of:

- hepatocellular insufficiency,
- severe renal insufficiency (creatinine clearance \leq 30 mL/min; see "Pharmacokinetics"),
- chronic alcoholism,
- concomitant administration of potentially hepatotoxic medicinal products, with liver enzyme inducers or excessive alcohol consumption. In these cases, the benefit/risk ratio should be carefully reviewed, taking therapeutic alternatives into consideration,
- anorexia, bulimia or cachexia; chronic malnutrition (low reserves of hepatic glutathione),
- dehydration, hypovolaemia.

Caution is advised in cases of excessive alcohol consumption. Alcohol can increase the hepatotoxicity of paracetamol, particularly during concomitant fasting. In such cases, even a therapeutic paracetamol dose can lead to liver damage.

To avoid the risk of an overdose, it must be ensured that other administered medicinal products contain no paracetamol.

Higher than recommended dosages carry the risk of very severe liver damage.

Interactions

The concomitant use of Paraconica with other medicines can increase the likelihood of undesirable effects.

Interaction with phenytoin can lead to decreased efficacy of paracetamol and, due to the increase in toxic paracetamol metabolites, an increased risk of hepatotoxicity. Patients on phenytoin therapy should therefore avoid the use of high and/or chronic doses of paracetamol. At the same time, the patients should be monitored for signs of hepatotoxicity. The dose-dependent potential hepatotoxicity of paracetamol may be increased when co-administering cytochrome P450 system inducers (such as isoniazid, rifampicin, anticonvulsants, barbiturates, zidovudine, anticoagulants, amoxicillin/clavulanic acid and alcohol).

Hepatotoxicity can also be increased by salicylamide, as it prolongs the elimination half-life of paracetamol.

Paracetamol prolongs the elimination half-life of chloramphenicol by 5-fold.

The tendency for neutropenia is increased by the concomitant use of zidovudine and paracetamol.

Probenecid inhibits the conjugation of paracetamol with glucuronic acid, thereby reducing paracetamol clearance by about one-half. When co-administering probenecid, the dose of paracetamol should therefore be reduced.

The concomitant use of paracetamol with oral anticoagulants can lead to an increase in the INR value. More intensive monitoring of the INR value should therefore take place during concomitant use and for one week after discontinuation of paracetamol treatment.

Pregnancy/Lactation

Pregnancy: Animal reproductive toxicity studies have not been conducted with the intravenous form of paracetamol. However, studies on oral administration revealed no malformations or foetotoxic effects.

Clinical experience with the intravenous use of paracetamol is limited. However, epidemiological data on the use of oral therapeutic paracetamol doses show no adverse effects on the course of pregnancy or on the health of the foetus/newborn infant.

Prospective data on overdose in pregnancy revealed no increased risk of malformations. Nevertheless, Paraconica should be used during pregnancy only after careful benefit-risk assessment. The recommended dosage and duration of administration must be strictly observed in this case.

Breast-feeding: In breast-feeding mothers, less than 1% of the administered paracetamol dose is excreted in breast milk. No undesirable effects on breast-fed infants have been reported to date.

Effects on ability to drive and use machines

No such studies have been performed.

Undesirable effects

Blood and lymphatic system disorders

Rare: allergy-related thrombocytopenia, haemolysis, leukopenia, pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis

Immune system disorders

Very rare: allergic reactions such as angioedema, breathing difficulties, bronchospasm, sweating, nausea, hypotension and even anaphylactic shock

A small proportion (5-10%) of patients with acetylsalicylic acid-induced asthma or other manifestations of so-called acetylsalicylic acid intolerance may also respond in a similar fashion to paracetamol (analgesic asthma).

Vascular disorders

Rare: hypotension

Hepatobiliary disorders

Rare: elevated liver transaminase levels

In the event of an overdose, hepatic necrosis may occur.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: skin rash (erythema or urticaria)

Rare: exfoliation, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome

Renal and urinary disorders

In the event of an overdose, nephrotoxicity can occur.

General disorders and administration site conditions

Rare: malaise

Post-marketing experience:

During the post-marketing observation phase, the following undesirable effects have also been reported (frequency not known):

Blood and lymphatic system disorders

Haemolytic anaemia (especially in patients with G-6-PD deficiency)

Cardiac disorders

Tachycardia

Gastrointestinal disorders

Vomiting, pancreatitis

Hepatobiliary disorders

Cholestasis, jaundice, fulminant hepatitis, hepatic necrosis, hepatic failure, elevated liver enzyme levels

Skin and subcutaneous tissue disorders

11.07.1564

ing

orders and administration site conditions

on site reaction (erythema, pruritus)

Overdose

There is a risk of intoxication especially in elderly subjects, in young children, in patients with liver disease, in cases of chronic alcoholism, in chronically malnourished patients and in patients receiving enzyme inducers. In these cases, intoxication can be fatal.

An overdose, 7.5 g paracetamol or more in a single dose in adults or 140 mg/kg body weight in a single dose in children, causes cytolytic hepatitis, which may induce complete and irreversible hepatic necrosis. This can lead to acute or fulminant liver failure, hepatic insufficiency, metabolic acidosis and encephalopathy, which can result in coma and death. Simultaneously, elevated plasma levels of liver transaminases (AST, ALT), lactate dehydrogenase and bilirubin are observed together with a decreased prothrombin level 12-48 hours after administration. Clinical symptoms of liver damage normally occur for the first time after 2 days and reach their peak after 4-6 days.

During the first 24 hours, there are no specific early symptoms. Anorexia, nausea, vomiting and malaise, pallor and abdominal pain may occur and persist. Hepatic damage can occur 24 hours to 5 days after administration.

Occurrence of a massive overdose, the main risk of paracetamol (especially with tablets), seems unlikely with Paraconica (I.V. administration in hospital).

Emergency measures

In all cases, regardless of how large the suspected amount of administered paracetamol is, N-acetylcysteine (NAC) must be administered I.V. or orally as soon as possible (preferably within 10 hours post overdose). NAC may afford some protection even after 10 hours; however, prolonged treatment is required in these cases. The paracetamol concentration in plasma must be determined as soon as possible (no sooner than 3 hours after the overdose). However, the results do not have to be available before starting treatment with NAC.

Plasma concentrations of >200 µg/mL after 4 hours, of >100 µg/mL after 8 hours, of >50 µg/mL after 12 hours and of >30 µg/mL after 15 hours can cause liver damage and even hepatic coma with a fatal outcome. Hepatotoxicity is directly dependent on the plasma concentration.

Liver tests must be performed from the outset and repeated every 24 hours. An increase in liver enzymes (ALT and AST) is usually observed, which normalises after one to two weeks. Supplemental symptomatic treatment (after N-acetylcysteine I.V. or orally) should be

determined on the basis of blood paracetamol levels and the length of time since the Paraconica overdose.

Properties/Effects

ATC code: N02BE01

Mechanism of action

Paraconica, with the active substance paracetamol, is an analgesic and antipyretic which contains no salicylic acid or opioids. Regarding the analgesic action of paracetamol, prostaglandin synthesis inhibition is more predominant on a central level than on a peripheral level. The antipyretic action is based on inhibition of the effect of endogenous pyrogens on the hypothalamic temperature regulation centre. Paracetamol has no pronounced anti-inflammatory effect and has no influence on haemostasis or the gastric mucosa.

Pharmacodynamics

With an I.V. infusion of paracetamol over 15 minutes, the maximum analgesic effect is achieved in 1 hour; the analgesic action generally lasts 4-6 hours.

With an I.V. infusion of paracetamol over 15 minutes, defervescence begins within 30 minutes after the start of administration and the antipyretic action lasts for at least 6 hours.

Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of paracetamol in adults is linear up to a dose of 2 g, administered as a single dose and after repeated administration over 24 hours.

The peak plasma concentration (C_{max}) is approximately 15 µg/mL at the end of a 15-minute intravenous infusion of 500 mg paracetamol and about 30 µg/mL after infusion of 1 g paracetamol.

Distribution

The volume of distribution of paracetamol in adults is about 1 litre/kg. Plasma protein binding is less than 20%, but up to 50% in cases of overdose.

Metabolism

In adults, paracetamol is metabolised in the liver via the following two main metabolic pathways: glucuronide conjugation (60-80%) and sulphate conjugation (20-40%). The latter pathway can become very rapidly saturated at dosages above the therapeutic range. A small fraction (less than 4%) is converted by cytochrome P450 into the two toxic metabolites p-aminophenol and N-acetyl-p-benzoquinone imine, which are rapidly inactivated by conjugation with glutathione and cysteine. In a massive overdose, the amount of these toxic metabolites is increased.

...ly takes place via the kidneys. 90% of the administered dose is excreted ... hours in the urine as glucuronide conjugates (60-80%), as sulphate conjugates (20- ... and less than 5% in unchanged form.

... the mean plasma half-life is 2.7 hours and total body clearance is approximately 18 litres/h. Paracetamol does not pass into bile. It crosses the placenta and is excreted in human milk. The distribution of paracetamol in cerebrospinal fluid was investigated after a short infusion (1 g paracetamol) in 43 patients hospitalised for compression pain of the lumbosacral nerve root. Significant paracetamol concentrations (approximately 1.5 µg/mL) were detected in cerebrospinal fluid 20 minutes after the infusion. Peak paracetamol concentrations in cerebrospinal fluid were measured between 2 and 4 hours and were higher than the plasma concentrations between 4 and 12 hours.

Kinetics in special patient groups

Renal insufficiency: In the case of severe renal insufficiency (creatinine clearance 10–30 mL/min), paracetamol elimination is decelerated slightly; the elimination half-life is between 2 and 5.3 hours. The elimination rate of the glucuronide and sulphate conjugates is 3 times slower in patients with severe renal insufficiency than in healthy persons. However, no dose adjustment is necessary in this population, as these glucuronide and sulphate conjugates are not toxic. However, it is recommended that the minimum interval between the individual administrations be extended to 6 hours when paracetamol is used in patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance ≤ 30 mL/min) (see “Posology/Administration”). If creatinine clearance is less than 10 mL/min, paracetamol should not be administered I.V., as no relevant data exist.

Hepatic insufficiency: The plasma half-life is largely unaltered in patients with mild hepatic insufficiency. However, it is significantly prolonged in patients with severe hepatic insufficiency.

Elderly patients: The pharmacokinetics and metabolism of paracetamol are not modified in elderly patients. Therefore, no dose adjustment is needed in this population.

Neonates, infants and children: The pharmacokinetic factors of paracetamol observed in infants and children are similar to those in adults, except for the plasma half-life, which is slightly shorter (1.5 to 2 hours). In neonates, the plasma half-life is longer than in infants, i.e. about 3.5 hours. Neonates, infants and children up to 10 years eliminate significantly fewer glucuronide conjugates and more sulphate conjugates than adults. Total excretion of paracetamol and its metabolites is not dependent on age.

Preclinical data

Preclinical data indicate no special hazards for humans beyond the information in other sections of this prescribing information.

Local tolerability studies of paracetamol I.V. in rats and rabbits showed good tolerability.

Studies in guinea pigs showed no delayed contact hypersensitivity.

Other information

Notes on handling

Prior to use, Paraconica should be checked for particles and discolouration. The solution should be clear and colourless.

Incompatibilities

It is recommended not to mix Paraconica with other medicinal products without first checking compatibility.

Impact of diagnostic methods

Paracetamol can cause false results when determining blood uric acid via the phosphotungstic acid reduction method and when measuring blood sugar via the glucose oxidase method.

Shelf life

Note the expiry date. The solution for infusion contains no preservatives and should, for microbiological reasons, be used immediately after opening. Any remaining solution must be discarded.

Stability studies show that Paraconica can be diluted up to 10-fold with 0.9% sodium chloride solution or 5% glucose solution. After such dilution, the solution should be inspected visually and must not be used if cloudiness, particles or precipitates are visible. Furthermore, the diluted solution should likewise be used immediately, but no more than one hour (including the infusion time) after dilution.

Special instructions for storage

Store at room temperature (15-25°C). Must not be stored in the refrigerator. Do not freeze. Protect from light.

Marketing authorisation number

62711 (Swissmedic).

Packs

Paraconica 1 g I.V. solution for infusion:

10 x 100 mL vials (hospital pack)

Marketing authorisation holder

ma AG, Liesberg

of revision of the text

December 2012