

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg paracetamol.

Elke 10 ml ampul bevat 100 mg paracetamol.

Elke injectieflacon of zak van 50 ml bevat 500 mg paracetamol.

Elke injectieflacon of zak van 100 ml bevat 1000 mg paracetamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing is helder en licht geel.

De oplossing is iso-osmotisch en de pH ligt tussen 5,0 en 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paracetamol Fresenius Kabi is geïndiceerd voor:

- kortdurende behandeling van matige pijn, in het bijzonder na operaties,
- kortdurende behandeling van koorts,

indien intraveneuze toediening klinisch gerechtvaardigd is door een dringende behoefte aan behandeling van pijn of hyperthermie en/of indien andere toedieningswegen niet mogelijk zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De 100 ml injectieflacon of zak is uitsluitend bestemd voor volwassenen, adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht groter dan 33 kg.

De 10 ml ampul en de 50 ml injectieflacon of zak is uitsluitend bestemd voor à terme pasgeboren zuigelingen, baby's, peuters en kinderen met een lichaamsgewicht tot 33 kg.

Dosering:

De dosering is gebaseerd op lichaamsgewicht van de patient (zie doseringstabel hieronder)

Gewicht van de patiënt	Dosis per toediening	Volume per Toediening	Maximale volume Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie per toediening op basis van bovenste gewichtslimiet van de groep (ml)***	Maximale dagelijkse dosis**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 mL/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg tot ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, maximaal 2 g in totaal
> 33 kg tot ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, maximal 3 g in totaal
> 50 kg en met risicofactoren voor hepatotoxiciteit	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg en afwezigheid van risicofactoren voor hepatotoxiciteit	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Te vroeg geboren zuigelingen:** Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar bij te vroeg geboren zuigelingen

** **Maximale dagelijkse dosering:** De maximale dagelijkse dosering zoals weergegeven in bovenstaande tabel is bedoeld voor patiënten die geen andere geneesmiddelen gebruiken die paracetamol bevatten. Er moet rekening gehouden worden met deze middelen bij het bepalen van de juiste dosering.

*** **Patiënten die minder wegen, hebben kleinere volumes nodig.**

- **De minimale tijd tussen iedere toediening moet minstens 4 uur zijn bij patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring > 50 ml/min).**
- **De minimale tijd tussen iedere toediening bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-50 ml/min) moet minstens 6 uur zijn.**

- **De minimale tijd tussen elke toediening bij patiënten die hemodialyse nodig hebben (creatinineklaring < 10 ml/min) moet minstens 8 uur zijn.**
- **De maximale dagdosering dient niet hoger te zijn dan 3g (zie rubriek 4.4) bij volwassen patiënten met chronische of gecompenseerde actieve leverziekte, hepatocellulaire insufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding (lage reserves van heptisch glutathion), uitdroging, Meulengracht Gilbert Syndroom, met een gewicht van minder dan 50 kg.**
- **Er mogen niet meer dan 4 doses gegeven worden in 24 uur**

Toedieningswijze:

Wees zorgvuldig bij het voorschrijven en toedienen van Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml om fouten in dosering te voorkomen als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml). Dit kan leiden tot onopzettelijke overdosering en overlijden. Zorg ervoor dat de juiste dosis gecommuniceerd en gegeven wordt. Geef op het recept zowel de totale dosis in mg als het totale volume in ml aan. Zorg ervoordat de dosis nauwkeurig gemeten en toegediend wordt.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

Vóór toediening dient het product visueel te worden geïnspecteerd op aanwezigheid van vreemde deeltjes en verkleuring.

De paracetamoloplossing wordt toegediend als een 15-minuten-durend intraveneus infuus.

Voor patiënten die ≤ 10 kg wegen:

- De glazen Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor injectieflacon, ampul of zak mag niet worden opgehangen als een infuus vanwege het kleine volume geneesmiddel dat wordt toegediend aan deze populatie.
- Het toe te dienen volume moet geëxtraheerd worden uit de injectieflacon, ampul of zak en tot maximaal één tiende verdund worden in een 0,9% natriumchloride oplossing of 5% glucose oplossing (één eenheid Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie op negen eenheden oplosmiddel) en in 15 minuten toegediend worden.
- Een 5 of 10 ml spuit moet worden gebruikt om de geschikte dosis af te meten zoals bepaald op basis van het gewicht van het kind en het daarbij behorende volume. Dit moet echter nooit hoger zijn dan 7,5 ml.
- De gebruiker moet verwezen worden naar de productinformatie voor doseringsrichtlijnen.

Voor verdunning van Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml, oplossing voor infusie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, propacetamolhydrochloride (pro-drug van paracetamol), of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige hepatocellulaire insufficiëntie (child-pugh >9).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

RISICO OP MEDICATIEFOUTEN

Zorg ervoor doseringsfouten te voorkomen als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml). Dit zou kunnen leiden tot onopzettelijke overdosering en overlijden (see section 4.2).

Het wordt aanbevolen om, zodra deze toedieningsweg mogelijk is, een geschikte orale analgetische behandeling te gebruiken.

Teneinde het risico op overdosering te vermijden, dient te worden gecontroleerd dat andere geneesmiddelen die worden toegediend geen paracetamol en geen propacetamol bevatten.

Doses hoger dan aanbevolen, kunnen een risico op zeer ernstige leverbeschadiging met zich meebrengen. Klinische klachten en verschijnselen van leverbeschadiging (inbegrepen fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis) worden gewoonlijk pas waargenomen twee dagen en maximaal 4 tot 6 dagen na toediening van het geneesmiddel. Behandeling met een antidotum dient zo snel mogelijk te worden gegeven (zie rubriek 4.9).

Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van ernstige huidreacties, en het gebruik van het geneesmiddel moet worden stopgezet bij het eerste optreden van huiduitslag of enig ander teken van overgevoeligheid.

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline.

Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Na gelijktijdige toediening van paracetamol en flucloxacilline wordt een nauwgezette opvolging aanbevolen om het verschijnen van zuur-base aandoeningen, namelijk HAGMA, op te sporen, met inbegrip van het zoeken naar urine 5-oxoproline.

Als flucloxacilline wordt voortgezet na het staken van de paracetamol, is het raadzaam om op te letten dat dat er geen signalen van HAGMA zijn, aangezien er een mogelijkheid bestaat dat flucloxacilline het klinische beeld van HAGMA blijft aanhouden (zie paragraaf 4.5).

Zoals voor alle oplossingen voor infusie in flacons of zakken is een nauwgezette controle nodig, met name aan het einde van de infusie, om luchtembolie te voorkomen (zie rubriek 6.6).

Paracetamol dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van:

- Abnormale leverfunctie en Hepatocellulaire insufficiëntie (child-pugh \leq 9)
- Hepatobillaire disfuncties
- Syndroom van Meulengracht-Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)

- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 – 50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- Chronisch alcoholmisbruik
- Chronische ondervoeding (lage reserves van heptisch glutathion)
- Gebruik van totale parenterale voeding (TPN)
- Gebruik van enzyminduceerders
- Gebruik van hepatotoxische agenten
- Bij patiënten die lijden aan het genetisch veroorzaakte G-6-PD-insufficiëntie (favisme) is het mogelijk dat hemolytische anemie zich voordoet; dit door de gereduceerde allocatie van glutathion na intraveneuze toediening van paracetamol.
- Dehydratie.

Effecten op laboratoriumonderzoek

Paracetamol kan van invloed zijn op urinezuuronderzoek met fosforwolframaanzuur en op bloedsuikeronderzoek met glucose-oxidase-peroxidase.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Probenecide veroorzaakt een bijna 2-voudige afname in de klaring van paracetamol door remming van de conjugatie van paracetamol met glucuronzuur. Een verlaging van de paracetamoldosering dient in overweging te worden genomen bij gelijktijdige behandeling met probenecide.
- Salicylamide kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.
- Het metabolisme van paracetamol is verstoord bij patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen gebruiken, zoals rifampicine, barbituraten, tricyclische antidepressiva en sommige anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon).
- Geïsoleerde meldingen beschrijven onverwachte levertoxiciteit bij patiënten die alcohol of enzyminducerende geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.9).
- Gelijktijdige toediening van paracetamol en chlooramfenicol kan de werkingstijd van chlooramfenicol verlengen.
- Gelijktijdige toediening van paracetamol en AZT (zidovudine) versterkt de tendens tot neutropenie.
- Gelijktijdige toediening van paracetamol en orale contraceptiva kan de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol reduceren.
Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende ten minste 4 dagen) en orale anticoagulantia kan leiden tot lichte variaties van INR-waarden. In dit geval dient frequentere controle van INR-waarden plaats te vinden gedurende de periode van gelijktijdig gebruik en gedurende 1 week nadat de paracetamolbehandeling is stopgezet.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt, omdat gelijktijdige inname in verband is gebracht met hoge anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren. (zie rubriek 4.4.)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

De klinische ervaring met intraveneuze toediening van paracetamol is beperkt. Echter, uit een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik van orale therapeutische doses paracetamol bij zwangere vrouwen blijkt dat geen malformaties, of feto/neonatale toxiciteit optreedt. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan gedurende de zwangerschap worden ingenomen indien klinisch noodzakelijk, echter het middel dient gebruikt te worden met de laagst mogelijke effectieve dosis, de laagste toedieningsfrequentie en gedurende de kortst mogelijke periode.

Borstvoeding:

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Geen ongewenste effecten zijn gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol Fresenius Kabi kan dus worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paracetamol Fresenius Kabi heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De evaluatie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende definities van frequentie.

Zeer vaak	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms	≥ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden	< 1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Zoals bij alle paracetamolbevattende producten komen bijwerkingen zelden of zeer zelden voor. Zij zijn beschreven in de volgende tabel:

Systeem/orgaanklasse	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose	
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische shock*, overgevoeligheidsreactie*, bronchospasmen*	
Stofwisselings- en voedingsstoornissen				Metabole acidose met verhoogde anion gap**
Hartaandoeningen				Tachycardie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Ernstige huidreacties***, huiduitslag*, urticaria*	Erythema, opvliegers, pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaats reactie (pijn en branderig gevoel)	Malaise		
Onderzoeken		Verhoogde levertransaminasespiegels		

* Zeer zeldzame gevallen van overgevoeligheidsreacties in de vorm van anafylactische shock, urticaria, huiduitslag zijn gemeld en vereisen dat de behandeling wordt stopgezet.

** Metabole acidose met verhoogde anion gap: Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

*** Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gemeld, waarbij de behandeling moet worden gestaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Oudere patiënten, jonge kinderen, patiënten met leveraandoeningen, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding en patiënten die gelijktijdig enzyminducerende middelen gebruiken lopen een bijzonder risico op leverbeschadiging (inclusief fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis). Overdosering kan in deze gevallen fataal zijn.

Symptomen van overdosering

Symptomen welke gewoonlijk optreden binnen de eerste 24 uur zijn: misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn.

Een overdosis paracetamol van 7,5 g of meer als enkelvoudige toediening bij volwassenen, of 140 mg/kg lichaamsgewicht als enkelvoudige toediening bij pediatrische patiënten, leidt tot levercelnecrose, wat volledige en irreversibele necrose kan veroorzaken en daaropvolgend hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke op hun beurt kunnen leiden tot coma en soms de dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde protrombinespiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen optreden.

Klinische verschijnselen van leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst evident na twee dagen, en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Behandeling van overdosering

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Na overdosering dient vóór de start van de behandeling zo snel mogelijk een bloedmonster te worden afgenomen ter bepaling van het paracetamolgehalte.
- De behandeling omvat toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC), intraveneus of oraal, indien mogelijk tijdens de eerste 10 uur. NAC kan echter zelfs na 10 uur nog een bepaalde mate van bescherming bieden, maar in deze gevallen is langdurige behandeling nodig.
- Symptomatische behandeling.
- Leverfunctietesten dienen te worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en iedere 24 uur te worden herhaald. In de meeste gevallen keren de hepatische transaminasen binnen één tot twee weken terug tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.
- Hemodialyse kan de paracetamolplasmaconcentratie reduceren, het effect is echter beperkt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica, aniliden
ATC-code: N02BE01

Het exacte analgetische en antipyretische werkingsmechanisme van paracetamol is nog niet vastgesteld. Een centraal en perifeer effect is waarschijnlijk.

Paracetamol Fresenius Kabi geeft binnen 5 tot 10 minuten na toediening afname van pijn. Het maximale analgetisch effect wordt binnen 1 uur verkregen en de duur van dit effect is gewoonlijk 4 tot 6 uur.

Paracetamol Fresenius Kabi verlaagt koorts binnen 30 minuten na toediening, met een duur van het antipyretisch effect van minstens 6 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen:

Absorptie:

De farmacokinetiek van paracetamol is lineair tot 2 g na éénmalige toediening en na herhaalde toediening gedurende 24 uur.

De biologische beschikbaarheid van paracetamol na infusie van 500 mg en 1 g paracetamol is gelijk aan die waargenomen na infusie van respectievelijk 1 g en 2 g propacetamol (overeenkomend met 500 mg en 1 g paracetamol).

De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van paracetamol waargenomen aan het eind van een 15-minuten-durende intraveneuze infusie van 500 mg en 1 g paracetamol is respectievelijk ongeveer 15 µg/ml en 30 µg/ml.

Distributie:

Het verdelingsvolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg. Paracetamol wordt niet in grote mate gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 10%). Twintig minuten na infusie van 1 g paracetamol werden in de cerebrospinale vloeistof significante concentraties van paracetamol (ongeveer 1,5 µg/ml) waargenomen.

Biotransformatie:

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke hepatische routes: conjugatie met glucuronzuur en zwavelzuur. De laatste route is snel verzadigd bij doses die de therapeutische dosis overschrijden. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 tot een reactief intermediair (N-acetylbenzoquinonimine) welke bij normale dosering snel wordt ontgift door gereduceerd glutathion en wordt geëlimineerd in de urine na conjugatie met cysteïne en mercaptuurzuur. Echter, bij zware overdosering is de hoeveelheid van deze toxische metaboliet toegenomen.

Eliminatie:

De metabolieten van paracetamol worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. 90% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden binnen 24 uur, voornamelijk als glucuronideconjugaat (60-80%) en

sulfaatconjugaat (20-30%). Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is 2,7 uur en totale lichaamsklaring is 18 l/uur.

Pasgeborenen, baby's en kinderen

De farmacokinetische parameters van paracetamol waargenomen bij zuigelingen en kinderen zijn gelijk aan die waargenomen bij volwassenen, met uitzondering van de plasmahalfwaardetijd die iets korter (1,5 tot 2 uur) is dan bij volwassenen. Bij neonaten is de plasmahalfwaardetijd langer dan bij baby's, d.w.z. rond de 3,5 uur. Neonaten, baby's en kinderen tot 10 jaar scheiden significant minder glucuronideconjugaat en meer sulfaatconjugaat uit dan volwassenen.

Tabel: Leeftijdsgerelateerde farmacokinetische waarden (gestandaardiseerde klaring, $*CL_{std}/F_{oraal}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$))

Leeftijd	Gewicht (kg)	CL_{std}/F_{oraal} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 weken (leeftijd na conceptie)	3,3	5,9
3 maanden (postnatale leeftijd)	6	8,8
6 maanden (postnatale leeftijd)	7,5	11,1
1 jaar (postnatale leeftijd)	10	13,6
2 jaren (postnatale leeftijd)	12	15,6
5 jaren (postnatale leeftijd)	20	16,3
8 jaren (postnatale leeftijd)	25	16,3

* CL_{std} is de populatieschatting voor CL.

Bijzondere populaties:

Nierinsufficiëntie

In geval van ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-50 ml/min) is de eliminatie van paracetamol enigszins vertraagd, de eliminatiehalfwaardetijd varieert van 2 tot 5,3 uur. Voor de glucuronide- en sulfaatconjugaten is bij personen met ernstige nierfunctiestoornis de eliminatiesnelheid 3 keer langzamer dan bij gezonde personen. Indien paracetamol aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-50 ml/min) wordt gegeven, dient het minimuminterval tussen de toedieningen derhalve te worden vergroot tot 6 uur (zie rubriek 4.2).

Oudere personen

De farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol zijn bij ouderen niet gewijzigd. Bij deze populatie is geen dosisaanpassing vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden behalve de reeds opgenomen informatie in andere rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken niet op een speciaal risico voor mensen. Studies bij ratten en konijnen naar de lokale tolerantie van paracetamoloplossing voor infusie toonden een goede verdraagbaarheid. Afwezigheid van vertraagde contactovergevoeligheid is getest bij cavia's.

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

Paracetamol bleek niet-carcinogeen te zijn bij zowel mannelijke ratten als bij mannelijke en vrouwelijke muizen. Voor vrouwelijke ratten werd dubbelzinnig bewijs van kankerverwekkende activiteit vastgesteld op basis van een verhoogde incidentie van mononucleaire celleukemie.

Een vergelijkend onderzoek van de literatuur over genotoxiciteit en carcinogeniteit van paracetamol toonde aan dat genotoxische effecten van paracetamol alleen voorkomen bij doseringen boven het aanbevolen bereik, wat resulteert in ernstige toxische effecten, waaronder uitgesproken lever- en beenmergtoxiceiteit. De drempelwaarde voor genotoxiciteit wordt niet bereikt bij therapeutische doseringen van paracetamol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cysteïne
Mannitol (E421)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon of zak vóór opening

24 maanden (50 ml)
24 maanden (100 ml)

Ampul vóór opening

18 maanden

Na eerste opening

Chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de in-gebruiksbewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaliter niet langer dan 24 uur tenzij opening en bewaring hebben plaatsgehad in een gecontroleerde en gevalideerde aseptische omgeving.

Indien verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 50 mg/ml (5%) dient de oplossing ook direct te worden gebruikt.

Echter, indien de verdunde oplossing niet direct wordt gebruikt, bewaar deze niet langer dan 6 uur (inclusief infusietijd).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml Type I glazen ampullen, kleurloos

50 ml en 100 ml injectieflacons van type II glas met broombutyl stopper en aluminium/plastic flip-off deksel.

50 ml en 100 ml zakken met primaire film, toedieningspoort (infusiepoort) en additiepoort (injectiepoort) bestaande uit polyolefine en een transparante en/of aluminium overzak met een zuurstofindicator. De zakken zijn afgesloten met een polyisopreen stopper en polypropyleen deksel

Verpakkingsgrootten:

10 ampullen

1 injectieflacon

10 injectieflacons

12 injectieflacons

20 injectieflacons

20 zakken

50 zakken

60 zakken

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies en andere instructies

Hantering

Zoals bij alle oplossingen voor infusie in injectieflacons of zakken geldt, mag niet worden vergeten dat nauwlettende controle vereist is, vooral aan het einde van de infusie, onafhankelijk van de toedieningsweg. Deze controle aan het einde van de infusie geldt in het bijzonder voor infusies via centrale routes, dit om luchtembolie te vermijden.

Verenigbaarheid

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie kan tot maximaal een tiende verdund worden in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing (één volume Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie op negen eenheden oplosmiddel).

Deze verdunde oplossing dient visueel geïnspecteerd te worden en mag niet gebruikt worden bij aanwezigheid van opalescentie, zichtbare vreemde deeltjes of neerslag.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10 E

3712 BC Huis ter Heide
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105747

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2010

Datum van laatste hernieuwing: 20 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 23 januari 2025