

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Apotel 10 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing voor infusie bevat 10 mg paracetamol.

Elke zak van 100 ml oplossing voor infusie bevat 1000 mg paracetamol.

Hulpstoffen met bekend effect: Natrium 250 mg/100 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot licht geelachtige oplossing.

pH: 4,5 – 6,0 tijdens de houdbaarheid

Osmolariteit: ongeveer 290 milliosmol/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Apotel is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van matige pijn, in het bijzonder na operaties en voor de 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.

Apotel is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 33 kg

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneuze toedieningsroute.

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

Dosering:

De dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (zie doseringstabel hieronder).

Gewicht van de patiënt	Dosis per toediening	Volume per toediening	Maximale volume van <i>Apotel</i> per toediening op basis van bovenste gewichtslimiet van de groep (ml)**	Maximale dagelijkse dosis *
> 33 kg tot ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg maximaal 3 g
> 50 kg en met risicofactoren voor hepatotoxiciteit	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg en geen risicofactoren voor hepatotoxiciteit	1 g	100 ml	100 ml	4 g

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

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

De minimale tijd tussen iedere toediening moet ten minste 4 uur zijn.

De minimale tijd tussen iedere toediening bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet ten minste 6 uur zijn.

Er mogen niet meer dan 4 doses gegeven worden in 24 uur.

Ernstige nierinsufficiëntie:

Het wordt aanbevolen, in geval paracetamol wordt toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min), om de minimale tijd tussen iedere toediening te verhogen naar 6 uur (zie rubriek 5.2).

Bij volwassenen met hepatocellulaire insufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding (lage reserves van glutathion in levercellen), dehydratie:

De maximale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan 3 g (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Let op bij het voorschrijven en toedienen van *Apotel* zodat fouten in de dosering worden voorkomen als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml), wat zou kunnen resulteren in onopzettelijke overdosering en overlijden. Zorg ervoor dat de juiste dosering doorgegeven en afgeleverd wordt. Geef op het voorschrift zowel de totale dosering in mg als de totale dosering in volume aan. Zorg ervoor dat de dosering nauwkeurig wordt afgemeten en toegediend.

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

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof, paracetamol of propacetamolhydrochloride (prodrug van paracetamol) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gevallen van ernstige hepatocellulaire insufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

RISICO OP MEDICATIEFOUTEN

Let op om fouten in de dosering te voorkomen als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml), wat zou kunnen resulteren in onopzettelijke overdosering en overlijden (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen om een passende behandeling met orale analgetica toe te dienen van zodra deze toedieningsweg mogelijk is.

Om het risico op overdosering te vermijden, moet u controleren dat andere geneesmiddelen die worden toegediend geen paracetamol en geen propacetamol bevatten.

Doses die hoger zijn dan de aanbevolen doses brengen een risico op zeer ernstige leverbeschadiging met zich mee. De klinische symptomatologie van leverschade (waaronder fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis) wordt meestal waargenomen na twee dagen van toediening van het geneesmiddel en bereikt meestal een piek na 4 - 6 dagen. Er moet zo snel mogelijk een behandeling met een antidotum worden gegeven (zie rubriek 4.9).

Voorzorgen bij gebruik

Paracetamol moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt in geval van:

- hepatocellulaire insufficiëntie,
- met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 30 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2),
- chronisch alcoholisme,
- chronische ondervoeding (lage reserves van glutathion in levercellen),
- dehydratatie

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.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 10,9 mmol (of 250 mg) natrium per 100 ml van *Apotel*. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen.

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 eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2}$ van paracetamol verlengen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gelijktijdige inname van enzyminducerende stoffen (zie rubriek 4.9).
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende ten minste 4 dagen) en orale anticoagulantia kan leiden tot lichte afwijkingen van INR-waarden. In dit geval moet een frequentere controle van INR-waarden worden uitgevoerd, niet alleen gedurende de periode van gelijktijdig gebruik maar ook gedurende 1 week na stopzetten van de paracetamolbehandeling,
- Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duiden niet op malformatieve, of foetale / neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen. *Apotel* mag dan ook gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Zoals met alle geneesmiddelen die paracetamol bevatten, komen bijwerkingen zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) voor of niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklassen	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise	Overgevoeligheidsreactie	
Hartaandoeningen	Hypotensie		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde concentraties van levertransaminasen		
Metabolisme- en voedingsstoornissen			metabole acidose met verhoogde anion gap
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie	

Bijwerkingen op de toedieningsplaats zijn vaak gemeld tijdens de klinische onderzoeken (pijn en branderig gevoel).

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van overgevoeligheidsreacties variërend van eenvoudige huiduitslag of urticaria tot anafylactische shock en die stopzetten van de behandeling vereisen.

Er zijn gevallen van erytheem, rode huiduitslag, pruritus en tachycardie gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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.

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

Er bestaat een risico op leverschade (waaronder fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis), vooral bij oudere patiënten, jonge kinderen, patiënten met een leverziekte, in geval van chronisch alcoholisme, bij patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyminductoren worden toegediend.

Overdosering kan fataal zijn in deze gevallen.

Symptomen treden gewoonlijk op binnen de eerste 24 uur en bestaan uit: misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn.

Een overdosis, 7,5 g paracetamol of meer als eenmalige toediening bij volwassenen, of 140 mg/kg lichaamsgewicht als eenmalige toediening bij kinderen, leidt tot cytolyse van

levercellen, wat volledige en irreversibele necrose kan veroorzaken met hepatocellulaire insufficiëntie tot gevolg, metabole acidose en encefalopathie, wat tot coma kan leiden en soms tot de dood.

Er worden gelijktijdig verhoogde spiegels van levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen, samen met verlaagde protrombinespiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen optreden.

Klinische symptomen van leverschade worden meestal voor het eerst zichtbaar na twee dagen, en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Noodmaatregelen

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Vóór het starten van de behandeling moet een bloedmonster worden afgenomen voor een plasma paracetamol assay, doe dit zo snel mogelijk na de overdosis.
- De behandeling omvat het toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC), via intraveneuze of orale weg, indien mogelijk vóór het 10de uur. NAC kan echter zelfs na 10 uur nog een bepaalde mate van bescherming bieden, maar in deze gevallen is een langdurige behandeling nodig.
- Symptomatische behandeling.
- Leverfunctietests moeten worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en iedere 24 uur worden herhaald. In de meeste gevallen keren de levertransaminasen binnen één tot twee weken terug tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE ANALGETICA EN ANTIPYRETICA,

ATC-code: N02BE01

Het precieze analgetische en antipyretische werkingsmechanisme van paracetamol moet nog worden vastgesteld; een centraal en perifeer effect is waarschijnlijk.

Paracetamol geeft begin van pijnstilling binnen 5 tot 10 minuten na het starten van de toediening. Het maximale analgetische effect wordt binnen 1 uur verkregen en de duur van dit effect is gewoonlijk 4 tot 6 uur.

Paracetamol verlaagt koorts binnen 30 minuten na het starten van de toediening, met een duur van het antipyretische effect van ten minste 6 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

Absorptie:

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

De biologische beschikbaarheid van paracetamol na infusie van 500 mg en 1 g paracetamol is vergelijkbaar met die waargenomen na infusie van 1 g en 2 g propacetamol (overeenkomend met respectievelijk 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 $\mu\text{g/ml}$ en 30 $\mu\text{g/ml}$.

Distributie:

Het verdelingsvolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg.

Paracetamol wordt niet in grote mate gebonden aan plasma-eiwitten.

Na infusie van 1 g paracetamol werden in de cerebrospinale vloeistof significante concentraties van paracetamol (ongeveer 1,5 $\mu\text{g/ml}$) waargenomen en vanaf de 20ste minuut na de infusie.

Biotransformatie:

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke hepatische routes: conjugatie met glucuronzuur en zwavelzuur. De laatstgenoemde 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) die, onder normale gebruiksomstandigheden, snel wordt ontgift door gereduceerd glutathion en wordt geëlimineerd in de urine na conjugatie met cysteïne en mercaptuurzuur.

Bij zware overdosering is echter 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 klaring is 18 l/uur.

Voldragen pasgeborenen, zuigelingen en kinderen:

De farmacokinetische parameters van paracetamol waargenomen bij zuigelingen en kinderen zijn vergelijkbaar met 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 zuigelingen, d.w.z. rond de 3,5 uur. Neonaten, zuigelingen 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} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$) worden hieronder weergegeven.*

Leeftijd	Gewicht (kg)	CL _{std} /F _{oraal} (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 weken zwangerschap	3,3	5,9
3 maanden	6	8,8
6 maanden	7,5	11,1
1 jaar	10	13,6
2 jaar	12	15,6
5 jaar	20	16,3
8 jaar	25	16,3

*CL_{std} is de populatieschatting voor CL

Bijzondere populaties:

Nierinsufficiëntie

In gevallen van ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-30 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. Het wordt daarom aanbevolen, in geval paracetamol wordt toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min), om de minimale tijd tussen iedere toediening te verhogen naar 6 uur (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Ouderen

De farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol zijn bij oudere patiënten niet gewijzigd. Er is geen dosisaanpassing vereist bij deze populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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.

Preklinische gegevens duiden behalve de reeds opgenomen informatie in andere rubrieken van deze SmPC niet op een speciaal risico voor mensen.

Onderzoek naar de lokale tolerantie van paracetamol bij ratten en konijnen toonde een goede verdraagbaarheid.

Afwezigheid van vertraagde contactovergevoeligheid is getest bij cavia's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex

Dinatriumedetaat

Natriumchloride

Natriumfosfaat (pH-aanpassing, E339)

Dinatriumfosfaat (pH-aanpassing, E339)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C zonder oververpakking.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij de methode van openen het risico van microbiële contaminatie verhindert. Indien niet direct wordt gebruikt, vallen bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De zakken in de buitenverpakking bewaren om het product te beschermen tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zakken van 100 ml uit polypropyleen uitgerust met een toedieningspoort die bestaat uit een buisje van polyolefine/styreen blok copolymeer. Het buisje is afgesloten met een stop uit chloorbutylrubber en een aluminium dop.

De zakken hebben een oververpakking uit aluminiumfolie, een gemetalliseerde folie of een polyethyleengebaseerde gelaagde film.

Verpakkingsgrootten van 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml of 50 x 100 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alvorens het product toe te dienen moet het visueel gecontroleerd worden op fijne deeltjes of verkleuring. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Er is mogelijk vocht aanwezig tussen de zak en de buitenverpakking als gevolg van het sterilisatieproces. De kwaliteit van de oplossing wordt hierdoor niet beïnvloed.

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

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1,

GR-145 64 Kifissia

Griekenland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113095

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 2014

Datum van laatste verlenging: 11 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 24 januari 2025