

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Accord 10 mg/ml oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon of zak bevat 1000 mg paracetamol.

1 ml bevat 10 mg paracetamol

Hulpstof met bekend effect: Natrium 0,02 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing is helder, vrij van zichtbare deeltjes en kleurloos tot iets bruinig.

pH: 5,0-6,5

Theoretische osmolariteit: 270-300 mOsm

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paracetamol Accord 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij 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	Maximaal volume van Paracetamol Accord (10 mg/ml) per toediening op basis van bovenste gewichtslimiet van de groep (ml)**	Maximale dagelijkse dosering *

> 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 dosering:** De maximale dagelijkse dosering 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 dosering.

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

De minimale tijd tussen iedere toediening moet ten minste 4 uur zijn. Er mogen niet meer dan 4 doses gegeven worden in 24 uur.

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de minimumtijd tussen elke toediening worden aangepast overeenkomstig het volgende schema:

Creatinineklaring	Dosisinterval
cl ≥50 ml/min	4 uur
cl 10-50 ml/min	6 uur
cl <10 ml/min	8 uur

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met met chronische of gecompenseerde actieve hepatische ziekte, hepatocellulaire insufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding (lage reserves van glutathion in levercellen), dehydratie, syndroom van Gilbert, die minder dan 50 kg wegen: De maximale dagelijkse dosering mag niet meer bedragen dan 3 g (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Bij oudere patiënten hoeft de dosis meestal niet te worden aangepast.

Wijze van toediening:

Let op bij het voorschrijven en toedienen van Paracetamol Accord 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 recept zowel de totale dosering in mg als de totale dosering in volume aan.

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

Gebruik een 0,8 mm naald (21 gauge naald) om de oplossing op te zuigen en druk deze verticaal door de rubberen stop op de daarvoor specifiek aangegeven plaats.

Zoals bij alle oplossingen voor infusie in glazen flacons moet, ongeacht de toedieningsweg, een nauwlettende controle uitgevoerd worden, met name aan het einde van de infusie. Deze controle aan het einde van de infusie is vooral van toepassing op centraal toegediende infusies om luchtembolie te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor propacetamolhydrochloride (prodrug van paracetamol).
Gevalen 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 te starten zodra deze toedieningsweg mogelijk is.

Om het risico op overdosering te vermijden, moet worden gecontroleerd of andere toegediende geneesmiddelen geen paracetamol of 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*).

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoprolin, wordt aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml Paracetamol Accord en is dus in wezen 'natriumvrij'.

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

Zoals bij alle oplossingen voor infusie in glazen flacons is nauwkeurig monitoren noodzakelijk, vooral aan het eind van het infuus (zie rubriek 4.2).

Voorzorgen bij gebruik

Paracetamol moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt in geval van:

- hepatocellulaire insufficiëntie, syndroom van Gilbert,
- ernstige nierinsufficiëntie (zie *rubriek 4.2 en 5.2*),
- chronisch alcoholisme,
- chronische ondervoeding (lage reserves van glutathion in levercellen), anorexia, boulimie of cachexie,
- uitdroging.
- glucose-6-fosfatase-dehydrogenasedeficiëntie (kan leiden tot hemolytische anemie).

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 glucuronidering. 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 die gelijktijdig enzyminducerende stoffen innemen. Deze middelen zijn onder meer barbituraten, isoniazide, carbamazepine, rifampine en ethanol (zie *rubriek 4.9*).
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende ten minste 4 dagen) samen met orale anticoagulantia kan leiden tot lichte variaties van INR-waarden (International Normalized Ratio). 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, in het bijzonder 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.

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik van orale therapeutische doses paracetamol bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien.

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren verricht met de intraveneuze vorm van paracetamol. Onderzoek met de orale vorm toonde echter geen malformaties of foetotoxische effecten aan. Niettemin mag Paracetamol Accord alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen. In dat geval moeten de aanbevolen dosering en behandelduur strikt worden nageleefd.

Borstvoeding:

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen bij zuigelingen gemeld. Paracetamol Accord mag echter door vrouwen worden gebruikt die borstvoeding geven.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Zoals bij alle geneesmiddelen die paracetamol bevatten komen bijwerkingen vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$) voor, of met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Ze zijn hieronder beschreven:

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie Leukopenie, neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische shock* Overgevoeligheidsreactie*
Hartaandoeningen	Zelden	Hypotensie
	Niet bekend	Tachycardie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Verhoogde waarden van levertransaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Rash* Urticaria* Ernstige huidreacties**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise
	Vaak	Reactie op de toedieningsplaats (pijn en branderig gevoel)
	Niet bekend	Erytheem Flushing Pruritus

*Er zijn zeer zeldzame gevallen van overgevoeligheidsreacties gemeld in de vorm van anafylactische shock, urticaria en rash, die stopzetten van de behandeling vereisen.

**Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gemeld die stopzetten van de behandeling vereisen.

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 gevaar van leverbeschadiging (inclusief fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis), vooral bij ouderen, jonge kinderen, patiënten met een leveraandoening, gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding en patiënten die enzyminducerende middelen krijgen. Overdosering kan in deze gevallen fataal zijn.

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

Een overdosis (7,5 g of meer paracetamol in een enkele gift bij volwassenen en 140 mg/kg lichaamsgewicht in een enkele gift bij kinderen) veroorzaakt hepatische cytolyse met als waarschijnlijk gevolg complete en irreversibele necrose, die resulteert in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie die kan leiden tot coma en overlijden. Daarnaast zijn ook verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde protrombinespiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen. De klinische symptomen van leverbeschadiging beginnen doorgaans na twee dagen zichtbaar te worden en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Noodmaatregelen

Onmiddellijke ziekenhuisopname.

Neem alvorens met de behandeling te beginnen zo spoedig mogelijk na de overdosis een buisje met een bloedmonster voor de bepaling van de hoeveelheid paracetamol in het plasma.

De behandeling omvat toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC) via de intraveneuze of orale weg, indien mogelijk vóór het 10e uur. NAC kan zelfs na 10 uur enige mate van bescherming geven, maar in deze gevallen wordt een langdurige behandeling gegeven.

Symptomatische behandeling.

Aan het begin van de behandeling moeten levertests worden uitgevoerd en deze moeten elke 24 uur worden herhaald. In de meeste gevallen normaliseren de levertransaminasen in één tot twee weken met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan echter een levertransplantatie nodig zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE ANALGETICA EN ANTIPYRETICA
ATC-code: N02BE01

Werkingsmechanisme

Het precieze mechanisme van de analgetische en antipyretische eigenschappen van paracetamol moet nog worden vastgesteld; het kan om centrale en perifere invloeden gaan.

Farmacodynamische effecten

Paracetamol geeft pijnverlichting die 5 tot 10 minuten na aanvang van de toediening begint. Het maximale analgetische effect wordt binnen 1 uur verkregen en dit effect houdt doorgaans 4 tot 6 uur aan.

Paracetamol vermindert de koorts binnen 30 minuten na het begin van de toediening, terwijl het antipyretisch effect minstens 6 uur aanhoudt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

Absorptie

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

De biologische beschikbaarheid van paracetamol na infusie van 500 mg en 1 g is gelijk aan die na infusie van 1 g en 2 g propacetamol (met respectievelijk 500 mg en 1 g paracetamol). De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van paracetamol aan het einde van een 15 minuten durende infusie van 500 mg en 1 g is respectievelijk ongeveer 15 mcg/ml en 30 mcg/ml.

Distributie

Het distributievolume 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 op en na de 20e minuut na infusie significante concentraties paracetamol aangetroffen (ongeveer 1,5 mcg/ml).

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.

Neonaten, zuigelingen en kinderen

De farmacokinetische parameters van paracetamol bij zuigelingen en kinderen zijn gelijk aan die bij volwassenen, behalve de plasmahalfwaardetijd die iets korter is (1,5 tot 2 uur) dan bij volwassenen. Bij Neonaten is de plasmahalfwaardetijd langer dan bij zuigelingen, namelijk ongeveer 3,5 uur. Neonaten, zuigelingen en kinderen tot 10 jaar scheiden significant minder glucuronide- en meer sulfaatconjugaten uit dan volwassenen.

Tabel – Leeftijdgerelateerde farmacokinetische waarden (gestandaardiseerde klaring,

* CL_{std}/F_{oraal} (Liter per uur 70kg^{-1}) worden hieronder gepresenteerd.

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

* CL_{std} is de geschatte klaring voor deze patiëntengroep

Speciale patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornissen:

Bij een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-30 ml/min) is de eliminatie van paracetamol enigszins vertraagd, met een eliminatiehalfwaardetijd die varieert van 2 tot 5,3 uur. De eliminatie van de glucuronide- en sulfaatconjugaten verloopt bij personen met ernstige nierinsufficiëntie driemaal zo traag als bij gezonde personen. Bij het toedienen van paracetamol aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) wordt daarom aanbevolen om de minimale tijdsduur tussen de toedieningen te verlengen tot 6 uur (zie rubriek 4.2).

Ouderen:

Bij ouderen zijn de farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol niet gewijzigd. Er is bij deze patiëntengroep geen aanpassing van de dosering nodig (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen anders dan de informatie in andere rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken.

Onderzoek betreffende de lokale tolerantie van paracetamol bij ratten en konijnen toonde een goede tolerantie aan. In onderzoek bij cavia's is de afwezigheid van uitgestelde contactovergevoeligheid gebleken.

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 beenmergtoxiciteit. De drempelwaarde voor genotoxiciteit wordt niet bereikt bij therapeutische doseringen van paracetamol.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat
Povidon K-12
Natriumhydroxide 4% - om de pH te corrigeren
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons: 3 jaar.
Plastic zakken: 18 maanden.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen het risico op microbiële infectie uitsluit. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Glazen injectieflacons: Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen licht

Plastic zakken: Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere type-II-glazen injectieflacons van 100 ml, afgesloten met een gehalogeneerde butylrubberen stop en een aluminium dop. Verpakkingsgrootte: 1, 10, 12 en 20 injectieflacons.

Plastic zakken van polyolefine met een inhoud van 100 ml, voorzien van één of twee polypropyleen poorten (afgesloten met een poly-isopreen rubberen stop en verzegeld met een polypropyleen deksel) met met een oververpakking van gemetalliseerd PET/PE of gemetalliseerd PET/PP/PE. Verpakkingsgrootte: 10, 12 en 50 zakken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Vóór toediening dient het geneesmiddel visueel geïnspecteerd te worden op zichtbare deeltjes en verkleuring. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dient te worden verwijderd.

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 121560

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2018
Datum van laatste verlenging: 02 november 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 en 5.3: 2 mei 2024