

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Viaflo 10 mg/ml, oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 10 mg paracetamol.

Elke 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, kleurloos tot lichtgeel en vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 5,0 - 6,5

Osmolaliteit 270 tot 310 milliosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paracetamol Viaflo is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van matige pijn, vooral na een operatie, en voor de kortdurende behandeling van koorts, wanneer intraveneuze toediening klinisch gerechtvaardigd is vanwege een dringende noodzaak om pijn of hyperthermie te behandelen en/of wanneer andere toedieningswegen niet mogelijk zijn.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen die meer dan 33 kg wegen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt bij volwassenen, adolescenten en kinderen die meer dan 33 kg wegen.

Dosering:

De dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (zie de onderstaande doseringstabel):

Gewicht van de patiënt	Dosis per toediening	Volume per toediening	Maximaal volume Paracetamol Viaflo (10 mg/ml) per toediening op basis van de 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 niet meer dan 3 g
> 50 kg met additionele risicofactoren voor hepatotoxiciteit	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg zonder additionele risicofactoren voor hepatotoxiciteit	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Maximale dagelijkse dosis:** De maximale dagelijkse dosis zoals weergegeven in bovenstaande tabel is voor patiënten die geen andere middelen ontvangen die paracetamol bevatten, en dient te worden aangepast waarbij rekening gehouden moet worden met dergelijke middelen.

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

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

De minimale interval tussen iedere toediening bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet minstens 6 uur zijn.

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met chronische of gecompenseerde actieve hepatische ziekte, hepatocellulaire insufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding (lage glutathionreserves in de lever),

dehydratie, syndroom van Gilbert, die minder dan 50 kg wegen: de maximale dagelijkse dosis mag niet meer dan 3 g zijn (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Wijze van toediening

Wees voorzichtig bij het voorschrijven en toedienen van dit geneesmiddel om doseringsfouten te voorkomen als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml), wat kan leiden tot een onopzettelijke overdosering en overlijden. Zorg dat de juiste dosis gecommuniceerd en gegeven wordt. Noteer op het recept zowel de totale dosis in mg als de totale volumedosis.

De paracetamoloplossing wordt als een 15 minuten durende intraveneuze infusie toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor propacetamolhydrochloride (pro-drug van paracetamol)
- bij patiënten met ernstige hepatocellulaire insufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

RISICO OP MEDICATIEFOUTEN

Wees voorzichtig om doseringsfouten te voorkomen als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml). Dit kan leiden tot onopzettelijke overdosering en overlijden (zie rubriek 4.2).

Het is raadzaam om een geschikte orale pijnstiller te gebruiken zodra deze wijze van toediening mogelijk is.

Om het risico op overdosering te vermijden moet worden gecontroleerd of andere toegediende geneesmiddelen geen paracetamol of propacetamol bevatten.

Doses hoger dan aanbevolen kunnen een risico op zeer ernstige leverschade met zich meebrengen. Klinische symptomen en tekenen van leverschade (waaronder fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis) worden meestal waargenomen twee dagen na toediening van het geneesmiddel met een piek na meestal 4 - 6 dagen. Behandeling met een antidotum dient zo snel mogelijk te worden opgestart (zie rubriek 4.9).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zak, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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.

Voorzorgen bij gebruik

Paracetamol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij:

- hepatocellulaire insufficiëntie, syndroom van Gilbert,

- ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2),
- chronisch alcoholisme,
- chronische ondervoeding (lage glutathionreserves in de lever),
- dehydratie.
- bij patiënten die lijden aan een genetisch veroorzaakte G-6-PD deficiëntie (favisme) kan een hemolytische anemie ontstaan vanwege de verminderde toewijzing van glutathion na toediening van paracetamol.

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 en 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.

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 paracetamoldosis dient te worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenecide,
- Salicylamide kan de eliminatie $t_{1/2}$ van paracetamol verlengen,
- Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige inname van enzyminducerende geneesmiddelen (zie rubriek 4.9).
- Het gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende ten minste 4 dagen) met orale anticoagulantia kan leiden tot lichte schommelingen van de INR-waarden. In dat geval is intensievere monitoring van de INR-waarden noodzakelijk tijdens de periode van het gelijktijdig gebruik en gedurende 1 week nadat de paracetamolbehandeling is stopgezet.
- 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

De klinische ervaring met intraveneuze toediening van paracetamol is beperkt.

Er zijn geen reproductieonderzoeken met de intraveneuze vorm van paracetamol bij dieren uitgevoerd.

Een grote hoeveelheid gegevens over het oraal gebruik bij zwangere vrouwen duidt echter niet op het optreden van malformaties of feto/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. Daarbij moet echter wel de laagst mogelijke effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijd worden gebruikt en met de laagst mogelijke toedieningsfrequentie.

Borstvoeding

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij baby's die borstvoeding kregen.

Daarom kan dit geneesmiddel worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Net zoals bij alle paracetamolproducten komen bijwerkingen zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$) voor; deze bijwerkingen worden hieronder beschreven:

Orgaansysteem	Zelden $> 1/10.000$, $< 1/1000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise	Overgevoeligheidsreactie	
Metabolisme- en voedingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap
Bloedvataandoeningen	Hypotensie		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde levertransaminasewaarden		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie	

Tijdens klinische onderzoeken zijn vaak voorkomende bijwerkingen op de injectieplaats gemeld (pijn en branderig gevoel).

Zeer zeldzame gevallen van overgevoeligheidsreacties variërend van eenvoudige huiduitslag of urticaria tot anafylactische shock zijn gemeld, waardoor de behandeling moest worden gestaakt.

Gevalen van erytheem, blozen, pruritus en tachycardie zijn gemeld.

Zeer zelden zijn ernstige huidreacties 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 is een risico op leverbeschadiging (waaronder fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis), vooral bij oudere patiënten, bij jonge kinderen, bij patiënten met een leverziekte, bij chronisch alcoholisme, bij patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyminducerende middelen krijgen. In deze gevallen kan overdosering fataal zijn.

De symptomen ontstaan meestal binnen de eerste 24 uur en omvatten: misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en abdominale pijn. Een overdosis paracetamol van 7,5 g of meer als enkelvoudige toediening bij volwassenen, en 140 mg/kg lichaamsgewicht als enkelvoudige toediening bij kinderen, veroorzaakt hepatische cytolyse die waarschijnlijk volledige en onomkeerbare necrose veroorzaakt en leidt tot hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke op hun beurt kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn 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 leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst evident na twee dagen, en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Noodmaatregelen

- Onmiddellijke ziekenhuisopname
- Voorafgaand aan de behandeling moet zo snel mogelijk na de overdosis een bloedmonster worden afgenomen ter bepaling van het paracetamolgehalte.
- De behandeling omvat de toediening van het antidotum, N-acetylcysteïne (NAC), intraveneus of oraal, indien mogelijk vóór het 10e uur na de overdosis. NAC kan echter na 10 uur nog een bepaalde mate van bescherming bieden, maar in deze gevallen is een langdurige behandeling nodig.
- Symptomatische behandeling.
- Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en om de 24 uur worden herhaald. In de meeste gevallen keren levertransaminasen binnen één tot twee weken weer terug naar hun normale waarden, met volledig herstel van de leverfuncties. In zeer ernstige gevallen kan echter een levertransplantatie noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BE01

Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van de analgetische en antipyretische eigenschappen van paracetamol moet nog worden vastgesteld. Een centraal en perifeer effect is waarschijnlijk.

Farmacodynamische effecten

Paracetamol biedt beginnende pijnverlichting binnen 5 tot 10 minuten na de start van de toediening. Het maximale analgetisch effect wordt binnen 1 uur verkregen en dit effect duurt meestal 4 tot 6 uur.

Paracetamol verlaagt koorts binnen 30 minuten na start van de toediening, waarbij het antipyretisch effect minstens 6 uur duurt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

Absorptie

De farmacokinetiek van paracetamol is lineair tot 2 g na een enkelvoudige 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 (wat overeenkomt 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 microgram/ml en 30 microgram/ml.

Distributie

Het distributievolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg.

Paracetamol hecht zich niet sterk aan plasma-eiwitten.

Na infusie van 1 g paracetamol werden significante concentraties paracetamol (ongeveer 1,5 microgram/ml) waargenomen in de cerebrospinale vloeistof op en vanaf de 20^e minuut na infusie.

Metabolisme

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

Eliminatie

De metabolieten van paracetamol worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. 90 % van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden, 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, baby's en kinderen

De farmacokinetische parameters van paracetamol waargenomen bij baby's 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 baby's, d.w.z. ongeveer 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, $*CL_{std}/F_{oraal}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$), worden hieronder weergegeven.*

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

* CL_{std} is de populatieschatting voor CL

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In gevallen van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 - 30 ml/min) wordt de eliminatie van paracetamol enigszins vertraagd; de eliminatiehalfwaardetijd varieert van 2 tot 5,3 uur. Voor de glucuronide- en sulfaatconjugaten is de eliminatiesnelheid bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie 3 keer langzamer dan bij gezonde personen. Indien paracetamol aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) wordt gegeven, wordt aanbevolen om het minimuminterval tussen elke toediening te vergroten tot 6 uur (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol zijn bij oudere patiënten niet gewijzigd. Bij deze bevolkingsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden behalve de informatie die reeds in andere rubrieken van deze Samenvatting van de productkenmerken is vermeld niet op een speciaal risico voor mensen.

Onderzoeken naar de lokale tolerantie van paracetamol bij ratten en konijnen toonden een goede verdraagbaarheid. De 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-cysteïne hydrochloridemonohydraat (E920)
Dinatriumfosfaat (E339)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij het risico op microbiële contaminatie door de wijze van openen uitgesloten is. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de in-gebruiksbewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na opening van de beschermverpakking moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De zak bewaren in de beschermverpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 ml oplossing in 100 ml polyethyleen/polyamide/polypropyleen (Viaflo) plastic zakken, voorzien van één polyethyleen niet-toegankelijke dummy-poort en één polyethyleen toedieningspoort met doorzichtige/folie beschermverpakking.

Verpakkingsgrootte: verpakking met 40 zakken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet het product visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Baxter B.V.

Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Nederland

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

RVG 126650

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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