

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 10 mg paracetamol.

Elke 10 ml ampul bevat 100mg 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 verantwoord 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 presentatie 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 presentatie is uitsluitend bestemd voor à terme pasgeboren zuigelingen, babies, peuters en kinderen met een lichaamsgewicht tot 33 kg.

Dosering :

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

<b>Gewicht van de patiënt</b>	<b>Dosis per toediening</b>	<b>Volume per Toediening</b>	<b>Maximale volume Paracetamol</b>	<b>Maximale dagelijkse dosis**</b>
-------------------------------	-----------------------------	------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

			<b>Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie per toediening op basis van bovenste gewichtslimiet van de groep (mL)***</b>	
<b>≤ 10 kg*</b>	7.5 mg/kg	0.75 mL/kg	7.5 mL	30 mg/kg
<b>&gt; 10 kg tot ≤ 33 kg</b>	15 mg/kg	1.5 mL/kg	49.5 mL	60 mg/kg, maximaal 2 g in totaal
<b>&gt; 33 kg tot ≤ 50 kg</b>	15 mg/kg	1.5 mL/kg	75 mL	60 mg/kg, maximal 3 g in totaal
<b>&gt; 50 kg en met risicofactoren voor hepatotoxiciteit</b>	1 g	100 mL	100 mL	3 g
<b>&gt; 50 kg en afwezigheid van risicofactoren voor hepatotoxiciteit</b>	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 hepatisch 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 ervoor dat de dosis nauwkeurig gemeten en toegediend wordt.

Voor éénmalig gebruik. Niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

De paracetamol oplossing wordt toegediend als een 15-minuten intraveneus infuus.

#### Voor patiënten die < 10 kg wegen:

- De glazen Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie ampul, flacon 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 ampul, flacon 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.
- De gebruiker moet verwezen worden naar de productinformatie voor doseringsrichtlijnen.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid aan het actief bestanddeel, propacetamol hydrochloride (pro-drug van paracetamol), of aan één van de hulpstoffen.
- In geval van ernstige hepatocellulaire insufficiëntie (Child-Pugh >9).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Bijzondere 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 section 4.2).

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

Ten einde de kans 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 ernstige leverbeschadiging met zich meebrengen. Klinische symptomen en signalen van leverbeschadiging (inbegrepen zeer ernstige hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, hepatitis met verlies van levercellen) worden gewoonlijk als eerste waargenomen twee dagen na toediening van het geneesmiddel met een piek na doorgaans 4–6 dagen. 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.

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 voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van:

- Abnormale leverfunctie en Hepatocellulaire insufficiëntie (Child-Pugh  $\leq$  9)
- Hepatobillaire disfuncties
- Syndroom van Meulengracht Gilbert (familiale niet-meolytische geelzucht)
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring 10-50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- Chronisch alcoholisme
- Chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion)
- Totale parenterale voeding (TPN) gebruik
- 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.

Interacties met diagnostische tests:

Interactie van paracetamol met ureumtest op basis van fosfotungstisch zuur en bloedsuikertest op basis van glucose-oxidase-peroxidase is mogelijk.

#### **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 paracetamol dosering dient in overweging te worden genomen bij gelijktijdige behandeling met probenecide.
- Salicylamide kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.
- Het metabolisme van paracetamol wordt beïnvloed bij patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen gebruiken, zoals rifampicine, barbituraten, tricyclische antidepressiva, isoniazide en sommige antiepileptica (carbamazepime, phenytoïne, phenobarbital en primidone).
- Geïsoleerde meldingen beschrijven onverwachte levertoxiciteit bij patiënten die alcohol of enzyme-inducerende geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.9).
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol en chloramphenicol kan de werkingstijd van chloramphenicol verlengen.
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol en AZT (zidovudine) kan de tendens tot neutropenie bewerkstelligen.
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol en orale contraceptiva kan de halfwaardetijd van paracetamol reduceren.
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende tenminste 4 dagen) samen met 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 dit gedurende 1 week nadat de paracetamol behandeling 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 Fertiliteit, 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. Indien klinisch noodzakelijk, mag Paracetamol gebruikt worden gedurende de zwangerschap, echter het 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 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	Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Zoals bij alle paracetamolproducten zijn bijwerkingen zeldzaam. Zij zijn beschreven in de volgende tabel :

Systeem/orgaan-klasse	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Anafylactische shock*, overgevoelighedsreactie*, bronchospasmen*	
<b>Stofwisselings- en voedingsstoornissen</b>				Metabole acidose met verhoogde anion gap**
<b>Cardiale aandoeningen</b>				Tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Ernstige huidreacties***, huiduitslag*, urticaria*	Erythema, blozen, pruritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Toedieningsplaats reactie (pijn en branderig gevoel)	Malaise		
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogde levertransaminasen spiegels		

\* Zeer zeldzame gevallen van overgevoelighedsreacties 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

Er is een risico op leverbeschadiging (inclusief zeer ernstige hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, hepatitis met verlies van levercellen), met name bij ouderen, jonge kinderen, patiënten met leveraandoeningen, bij gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyme-inducerende middelen gebruiken. Overdosering kan in deze gevallen fataal zijn.

#### *Symptomen van overdosering*

Symptomen welke gewoonlijk optreden binnen de eerste 24 uur zijn: nausea, 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 kinderen, veroorzaakt hepatische cytolyse vermoedelijk leidend tot volledige en irreversibele necrose, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie welke kunnen leiden tot coma en soms de dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaat dehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde prothrombine spiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen.

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

#### *Behandeling van overdosering*

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Na overdosering dient voor 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 voor het 10e uur. NAC kan echter zelfs na 10 uur nog een bepaalde mate van bescherming bieden, maar in deze gevallen wordt een verlengde behandeling gegeven.
- Symptomatische behandeling.
- Levertesten dienen te worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en iedere 24 uur te worden herhaald. In de meeste gevallen zullen de hepatische transaminasen binnen één tot twee weken terugkeren tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer zeldzame gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

- Hemodialyse kan de paracetamol plasmaconcentratie 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 mechanisme van de analgetische en antipyretische eigenschappen van paracetamol moet nog worden vastgesteld; centrale en perifere processen kunnen betrokken zijn.

Paracetamol Fresenius Kabi geeft binnen 5 tot 10 minuten na aanvang van de 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 de koorts binnen 30 minuten na aanvang van de toediening, met een duur van het antipyretisch effect van minstens 6 uur.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Volwassenen:

#### *Absorptie:*

De kinetiek 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 Fresenius Kabi is gelijk aan die waargenomen na infusie van 1 g en 2 g propacetamol (bevattend respectievelijk 500 mg en 1 g paracetamol).

De maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van paracetamol waargenomen aan het eind van een 15-minuten intraveneus infuus van 500 mg en 1 g Paracetamol Fresenius Kabi 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 (ongeveer 10%). Na infusie van 1 g paracetamol, werden in de cerebrospinale vloeistof significante concentraties van paracetamol (ongeveer 1,5  $\mu\text{g/ml}$ ) waargenomen evenals vanaf de 20<sup>e</sup> minuut na infusie.

#### *Metabolisme:*

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke hepatische routes: glucuronidering en sulfaat conjugatie. De laatste route is snel verzadigbaar bij doseringen die therapeutische doses overschrijden. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 tot een reactief intermediair (N-acetyl benzoquinonimine) welke, onder normale gebruiksomstandigheden, snel wordt ontgiftigd door gereduceerd glutathion en wordt geëlimineerd in de urine na conjugatie met cysteïne en mercaptuurzuur. Echter, tijdens 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 glucuronide (60-80%) en sulfaat (20-30%) conjugaten. Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De plasma halfwaardetijd is 2,7 uur en totale lichaamsklaring is 18 l/uur.

*A terme pasgeboren zuigelingen, babies 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 zuigelingen d.w.z. rond de 3,5 uur. Neonaten, zuigelingen en kinderen tot 10 jaar scheiden significant minder glucuronide en meer sulfaat conjugaten uit dan volwassenen.

*Tabel. Leeftijdsgerelateerde farmacokinetische waarden (gestandaardiseerdeklaring, \*CL<sub>std</sub>/F<sub>oral</sub> (l.h<sup>-1</sup> 70 kg<sup>-1</sup>))*

Leeftijd	Gewicht (kg)	CL <sub>std</sub> /F <sub>oral</sub> (l.h <sup>-1</sup> 70 kg <sup>-1</sup> )
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 jaren PNA	12	15.6
5 jaren PNA	20	16.3
8 jaren PNA	25	16.3

Bijzondere bevolkingsgroepen:

*Nierinsufficiëntie*

In geval van ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-50 ml/min), is de eliminatie van paracetamol enigszins vertraagd, de eliminatie halfwaardetijd varieert van 2 tot 5,3 uur. Voor de glucuronide en sulfaat conjugaten is in personen met ernstige nierfunctiestoornis de eliminatiesnelheid 3 keer langzamer dan in gezonde personen. Indien paracetamol aan patiënten met ernstige nierbeschadiging (creatinine klaring 10-50 ml/min) wordt gegeven, wordt daarom aanbevolen om het minimum interval tussen iedere toediening te verhogen tot 6 uur (zie rubriek 4.2).

*Oudere personen*

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

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens openbaarden, naast de reeds opgenomen informatie in de andere paragrafen van deze tekst, geen bijzonder gevaar voor mensen. Studies bij ratten en konijnen naar de lokale tolerantie van paracetamol toonden een goede verdraagzaamheid. 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 beenmergtoxiciteit. 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

*Ampul voor opening*  
18 maanden

*Na eerste opening*  
Chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond voor 24 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de in-gebruiks bewaartijden en condities na openen de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag niet langer zijn dan 24 uren tenzij de opening en bewaring hebben plaatsgehad in een gecontroleerde en 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 verdunde oplossingen, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml Type I glazen ampullen, kleurloos

50 ml en 100 ml Type II glazen injectieflacons met bromobutyl stoppers en aluminium/plastic flip-off deksel 50ml en 100ml zakken met primaire film, toedieningspoort (infusie poort) 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

### Handelingen

Zoals voor alle oplossingen voor infusie in injectieflacons of zakken, dient te worden herinnerd dat nauwlettende opvolging vereist is; vooral aan het einde van de infusie onafhankelijk van de toedieningsweg. Deze opvolging aan het einde van de infusie is vooral voor toedieningen via centrale weg vereist, dit om luchtembolie te vermijden.

### Verenigbaarheden

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie kan verdund worden in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing; dit tot 1/10<sup>de</sup> (één volume Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie in negen volumes).

Deze verdunde oplossingen dienen visueel geïnspecteerd te worden en mogen niet gebruikt worden bij aanwezigheid van opalescentie, zichtbare vreemde deeltjes of neerslag.

### Afval

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 nv  
Brandekensweg 9  
2627 Schelle

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

BE537875 (10ml)  
BE379775 (50 ml)  
BE379784 (100 ml)

BE442181 (50 ml zak)  
BE442197 (100 ml zak)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2010  
Datum van laatste verlenging: 3 augustus 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

01/2025 – 02/2025