

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Noridem 10 mg/ml, oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een fles van 100 ml bevat 1000 mg paracetamol.

Een fles van 50 ml bevat 500 mg paracetamol.

Een ml bevat 10 mg paracetamol.

Hulpstoffen: natrium 0,04 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, lichtgele oplossing.

De osmolaliteit van de oplossing voor infusie ligt tussen 285 en 315 mOsmol/kg.

De pH van de oplossing voor infusie ligt tussen 5,0 en 6,0.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Paracetamol is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van matige pijn, met name na een operatie en voor de kortdurende behandeling van koorts, wanneer intraveneuze toediening klinisch gerechtvaardigd is door een dringende noodzaak om pijn of hyperthermie te behandelen en/of wanneer een andere wijze van toediening niet mogelijk is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneuze wijze.

De fles van 100 ml is beperkt tot volwassenen, jongeren en kinderen die meer dan 33 kg wegen. De container van 50 ml is beperkt tot voldragen pasgeborenen, zuigelingen, peuters en kinderen die minder dan 33 kg wegen.

#### Dosering

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

<b>Gewicht patiënt</b>	<b>Dosis per toediening</b>	<b>Volume per toediening</b>	<b>Maximaal volume Paracetamol Noridem (10 mg/ml) per toediening</b>	<b>Maximale dagelijkse dosis **</b>

			<b>gebaseerd op het maximale gewicht 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;10kg tot ≤33kg</b>	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg niet meer dan 2g
<b>&gt;33kg tot ≤50kg</b>	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg niet meer dan 3g
<b>&gt; 50kg met aanvullende risicofactoren voor hepatotoxiciteit</b>	1g	100 ml	100 ml	3 g
<b>&gt; 50kg zonder extra risicofactoren voor hepatotoxiciteit</b>	1 g	100 ml	100 ml	4g

\* **Te vroeg geboren pasgeborenen:** Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar voor te vroeg geboren pasgeborenen.

\*\* **Maximale dagelijkse dosis:** De maximale dagelijkse dosis zoals weergegeven in de bovenstaande tabel is voor patiënten die geen paracetamol-bevattende producten gebruiken. Bij gebruik van paracetamol-bevattende producten moet bovenstaande maximale dagelijkse dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

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

**Het minimale interval tussen elke toediening moet minimaal 4 uur zijn.**

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

#### *Pediatrische patiënten*

**De veiligheid en werkzaamheid van paracetamol bij te vroeg geboren pasgeborenen is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2.**

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Het minimale interval tussen elke toediening bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet minimaal 6 uur zijn.

Het wordt aanbevolen om bij paracetamol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min) het minimuminterval tussen elke toediening te verlengen tot 6 uur (zie rubriek 5.2).

Bij volwassenen met hepatocellulaire insufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding (lage reserves van glutathion in de lever), uitdroging:

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

#### Wijze van toediening

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Wees voorzichtig bij het voorschrijven en toedienen van Paracetamol Noridem om doseringsfouten als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml) te voorkomen, wat kan leiden tot accidentele overdosering en overlijden. Zorg ervoor dat de juiste dosis wordt gecommuniceerd en afgegeven. Vermeld bij het voorschrijven van recepten zowel de totale dosis in mg als de totale dosis in volume. Zorg ervoor dat de dosis nauwkeurig wordt afgemeten en toegediend.

#### Patiënten die ≤10 kg wegen:

- De fles Paracetamol Noridem mag vanwege het kleine volume van het medicijn dat bij deze populatie moet worden toegediend niet als infusie worden opgehangen.
- Het toe te dienen volume moet uit de fles worden gehaald en 10 keer worden verdund in een 9 mg/ml (0.9% w/v) natriumchloride-oplossing of 50 mg/ml (5% w/v) glucose-oplossing (één volume Paracetamol Noridem in negen volumes verdunningsmiddel) en gedurende 15 minuten worden toegediend.
- Er moet een spuit van 5 of 10 ml worden gebruikt om de dosis af te meten, afhankelijk van het gewicht van het kind en het gewenste volume. Dit mag echter nooit meer zijn dan 7,5 ml per dosis.
- De gebruiker moet worden verwezen naar de productinformatie voor doseringsrichtlijnen.

Voor intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

De paracetamol-oplossing wordt toegediend als een intraveneuze infusie van 15 minuten.

Tekst voor de fles van 50 ml:

Paracetamol Noridem van 50 ml kan ook tot een tiende worden verdund in een 9 mg/ml (0,9% v) natriumchloride of 50 mg/ml (5% w/v) glucose-oplossing (één volume paracetamol in negen volumes verdunningsmiddel). Gebruik in dat geval de verdunde oplossing binnen het uur na bereiding (inclusief infusietijd).

### **4.3 Contra-indicaties**

Paracetamol Noridem is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor paracetamol of propacetamol hydrochloride (prodrug van paracetamol) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij ernstige hepatocellulaire insufficiëntie.

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

#### **RISICO OP MEDICATIEFOUTEN**

Zorg ervoor dat doseringsfouten als gevolg van verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml) worden vermeden; dit kan leiden tot accidentele overdosering en overlijden (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen om een geschikte analgetische orale behandeling te gebruiken zodra deze wijze van toediening mogelijk is.

Om het risico op overdosering te voorkomen, moet u controleren of andere toegediende medicijnen geen paracetamol of propacetamol bevatten.

Doseringen hoger dan de aanbevolen dosis brengen het risico op zeer ernstige leverschade met zich mee. Klinische symptomen en tekenen van leverschade (waaronder fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis) worden meestal voor het eerst gezien twee dagen na toediening van het geneesmiddel, met een piek die gewoonlijk na 4 - 6 dagen wordt bereikt. Behandeling met antidotum moet zo snel mogelijk worden gegeven (zie rubriek 4.9).

***Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml Paracetamol Noridem, d.w.z. is in wezen "natriumvrij".***

Tekst voor de flessen van 50 ml en 100 ml:

Zoals voor alle oplossingen voor infusie is nauwlettend toezicht nodig, met name aan het einde van de infusie (zie rubriek 4.2).

Paracetamol moet in de volgende gevallen met voorzichtigheid worden gebruikt:

- hepatocellulaire insufficiëntie,
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2),
- chronisch alcoholisme,
- chronische ondervoeding (lage reserves van levergluthation),
- uitdroging.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

- Probenecide veroorzaakt een bijna tweevoudige vermindering van de klaring van paracetamol door de conjugatie met glucuronzuur te remmen. Bij gelijktijdige behandeling met probenecide moet een verlaging van de dosis paracetamol worden overwogen,
- Salicylamide kan de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol verlengen,
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige inname van enzyminducerende stoffen (zie rubriek 4.9).
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende tenminste 4 dagen) met orale anticoagulantia kan leiden tot lichte variaties van de INR-waarden. In dit geval moeten de INR-waarden vaker worden gecontroleerd tijdens de periode van gelijktijdig gebruik en gedurende 1 week nadat de behandeling met paracetamol is stopgezet.

#### Pediatriische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Klinische ervaring met intraveneuze toediening van paracetamol is beperkt. Epidemiologische gegevens over het gebruik van orale therapeutische doseringen paracetamol duiden echter niet op ongewenste effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren baby.

Prospectieve gegevens over aan overdosering blootgestelde zwangerschappen lieten geen toename van het risico op misvormingen zien.

Er zijn geen reproductiestudies met de intraveneuze vorm van paracetamol uitgevoerd bij dieren. Studies met orale toediening lieten echter geen misvorming van foetotoxische effecten zien.

Desalniettemin mag Paracetamol Noridem tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. In dit geval moeten de aanbevolen dosering en duur strikt worden gecontroleerd.

#### Borstvoeding

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen bij zuigelingen gemeld.

Daarom kan Paracetamol Noridem worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Paracetamol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zoals bij alle paracetamol-bevattende producten zijn bijwerkingen zeldzaam (> 1/10.000, <1/1000) of zeer zeldzaam (<1/10.000); deze worden hieronder beschreven:

Systeem/orgaanklassen	Zelden >1/10.000, <1/1000	Zeer zelden <1/10.000
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise	Overgevoeligheidsreactie
Hartaandoeningen/Bloedvataandoeningen	Hypotensie	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde levertransaminasen	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, Leukopenie, Neutropenie.

Frequente bijwerkingen op de injectieplaats zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken (pijn en branderig gevoel).

Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gemeld.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van overgevoeligheidsreacties, variërend van eenvoudige huiduitslag of urticaria tot anafylactische shock, gemeld waarbij de behandeling moet worden stopgezet.

Er zijn gevallen van erytheem, blozen, pruritus en tachycardie gemeld.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er bestaat een risico op leverschade (inclusief fulminante hepatitis, leverfalen, cholestatische hepatitis, cytolytische hepatitis), met name bij oudere proefpersonen, bij jonge kinderen, bij patiënten met een leveraandoening, bij chronisch alcoholisme, bij patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyminductoren krijgen. In deze gevallen kan overdosering dodelijk zijn.

##### **Symptomen**

Symptomen verschijnen over het algemeen binnen de eerste 24 uur en omvatten: misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn. Overdosering, 7,5 g of meer paracetamol bij een enkele toediening bij volwassenen en 140 mg/kg lichaamsgewicht bij een enkele toediening bij kinderen, veroorzaakt levercytolyse die waarschijnlijk volledige en onomkeerbare necrose induceert, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie die kan leiden tot coma en de dood. Tegelijkertijd worden verhoogde niveaus van levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde protrombineniveaus die 12 tot 48 uur na toediening kunnen optreden.

Klinische symptomen van leverschade zijn meestal aanvankelijk na twee dagen zichtbaar en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

##### **Behandeling**

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Neem, voordat u met de behandeling begint, na de overdosis zo snel mogelijk bloed af voor een plasma-paracetamolbepaling.
- De behandeling omvat intraveneuze of orale toediening van het tegengif, N-acetylcysteïne (NAC), indien mogelijk vóór het 10e uur. NAC kan echter zelfs na 10 uur enige mate van bescherming bieden, maar in deze gevallen wordt een langdurige behandeling gegeven.
- Symptomatische behandeling.
- Levertesten moeten aan het begin van de behandeling worden uitgevoerd en elke 24 uur worden herhaald. In de meeste gevallen bereiken hepatische transaminasen binnen één tot twee weken weer het normale niveau met volledige herstel van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan een levertransplantatie echter nodig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Het precieze mechanisme van de pijnstillende en koortswerende eigenschappen van paracetamol moet nog worden vastgesteld; het kan centrale en perifere acties omvatten.

Paracetamol Noridem zorgt voor pijnverlichting binnen 5 tot 10 minuten na het starten van de toediening. Het maximale analgetische effect wordt binnen 1 uur bereikt en de duur van dit effect is gewoonlijk 4 tot 6 uur.

Paracetamol Noridem vermindert koorts binnen 30 minuten na het starten van de toediening met een antipyretisch 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 Noridem 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<sub>max</sub>) van paracetamol die is waargenomen aan het einde van een intraveneuze infusie van 15 minuten van 500 mg en 1 g Paracetamol Noridem is respectievelijk ongeveer 15 µg/ml en 30 µg/ml.

#### Distributie

Het distributievolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg.

Paracetamol is niet sterk gebonden aan plasma-eiwitten.

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

#### Biotransformatie

Paracetamol wordt met name in de lever gemetaboliseerd volgens twee belangrijke hepatische routes: conjugatie van glucuronzuur en conjugatie van zwavelzuur. Deze laatste route is snel verzadigbaar bij doseringen die de therapeutische doses overschrijden. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt door cytochroom P450 gemetaboliseerd tot een reactief tussenproduct (N-acetylbenzoquinonimine) dat onder normale gebruiksomstandigheden snel wordt ontgift door gereduceerd glutathion en in de urine wordt geëlimineerd na conjugatie met cysteïne en mercapturisch zuur. Bij een ernstige overdosering neemt de hoeveelheid van deze giftige metaboliet echter toe.

#### Eliminatie

De metabolieten van paracetamol worden met name uitgescheiden in de urine. 90% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden, met name als conjugaten van glucuronide (60-80%) en sulfaat (20-30%). Minder dan 5% wordt ongewijzigd geëlimineerd. De plasmahalfwaardetijd is 2,7 uur en de totale lichaamsklaring is 18 l/uur.

#### *Pediatrische patiënten*

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

Tabel. Aan leeftijd gerelateerde farmacokinetische waarden (gestandaardiseerde klaring,  $*CL_{std}/F_{oral}$  ( $l.h^{-1} 70 kg^{-1}$ ), worden hieronder weergegeven.

Leeftijd	Gewicht (kg)	$CL_{std}/F_{oral}$ ( $l.h^{-1} 70 kg^{-1}$ )
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 nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-30 ml/min), wordt de eliminatie van paracetamol licht vertraagd, de eliminatiehalfwaardetijd varieert van 2 tot 5,3 uur. Voor de glucuronide- en sulfaatconjugaten is de eliminatiesnelheid driemaal langzamer bij personen met ernstige nierinsufficiëntie dan bij gezonde personen. Daarom wordt het aanbevolen om bij het geven van paracetamol aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min) het minimuminterval tussen elke toediening te verlengen tot 6 uur (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

### **Ouderen**

De farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol zijn niet gewijzigd bij oudere personen. Bij deze populatie is geen aanpassing van de dosering vereist.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gegevens uit preklinisch onderzoek duiden niet op een speciaal risico voor mensen buiten de informatie in andere rubrieken van de SmPC.

Studies naar lokale tolerantie van paracetamol-oplossing voor infusie bij ratten en konijnen lieten een goede tolerantie zien. De afwezigheid van vertraagde contactovergevoeligheid is getest bij cavia's.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol, watervrij dinatriumfosfaat, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natrium hydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Paracetamol Noridem mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### **Ongeopende fles: 2 jaar**

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen het risico van microbiële besmetting uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Tekst voor de fles van 50 ml:

Indien verdund in 9 mg/ml (0,9% w/v) natriumchloride of 50 mg/ml (5% w/v) glucose, moet de oplossing ook onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing echter niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan niet langer dan 1 uur (inclusief infusietijd).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Bewaar de primaire verpakking in de buitenste, aluminium verpakking.

Na het openen van de verpakking moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

50 ml en 100 ml, plastic flessen van polypropyleen, met een gegoten plastic dop, een rubberen (type II) pakking en een trekkring of met plastic doppen met ingebedde elastomeren (dubbele openingen). Elke fles wordt in een gemetalliseerde plastic beschermhoes geplaatst.

De flessen van 50 ml en 100 ml zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 5, 10 en 12 flessen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Tekst voor de flessen van 50 ml en 100 ml:

Vóór toediening moet het product visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

De verdunde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd en mag niet worden gebruikt als opalescentie, zichtbare deeltjes of neerslag zichtbaar zijn.

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**

Noridem Enterprises Limited.

Evagorou & Makariou,  
Mitsi Building 3, Office 115,  
Nicosia 1065, Cyprus

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

RVG 125631

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2020

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

De laatste gedeeltelijke wijziging van de tekst betreft rubriek 6.5: 7 oktober 2020.