Fresenius Kabi

Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 10 mg Paracetamol.
Eine 10 ml Ampulle enthält 100 mg Paracetamol.
Eine 50 ml Durchstechflasche oder Beutel enthält 500 mg Paracetamol.
Eine 100 ml Durchstechflasche oder Beutel enthält 1000 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare und leicht gelbliche Lösung.
Die Lösung ist isoosmotisch und ihr pH-Wert liegt zwischen 5,0 und 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paracetamol Kabi ist indiziert für:

- die Kurzzeit-Behandlung von mäßig starken Schmerzen, besonders nach Operationen,
- die Kurzzeit-Behandlung von Fieber,

wenn die intravenöse Anwendung aufgrund einer dringend erforderlichen Behandlung von Schmerzen oder Fieber klinisch gerechtfertigt ist und/oder wenn andere Arten der Anwendung nicht möglich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Durchstechflasche oder der Beutel mit 100 ml Inhalt ist nur für Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 33 kg Körpergewicht vorgesehen.

Die Ampulle mit 10 ml Inhalt und die Durchstechflasche oder der Beutel mit 50 ml Inhalt sind nur für reife Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis 33 kg Körpergewicht vorgesehen.

Dosierung:

Die Dosis richtet sich nach dem Gewicht des Patienten (siehe Tabelle):

Art der Anwendung:

Seien Sie sorgsam bei der Verschreibung und Anwendung von Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung, um Dosierfehler aufgrund von Verwechslungen zwischen Angaben in Milligramm (mg) und Milliliter (ml) zu vermeiden, die zu versehentlichen Überdosierungen und Todesfällen führen können.
Stellen Sie sicher, dass die korrekte Dosis kommuniziert und abgegeben wird.
Bei einer Verschreibung ist sowohl die Gesamtdosis in mg als auch die Gesamtdosis in ml (Volumen) anzugeben. Achten Sie darauf, dass die Dosis korrekt abgemessen und verabreicht wird.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Gewicht des Patienten	Dosis pro Anwendung	Volumen pro Anwendung	Maximales Volumen an Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung pro Anwendung basierend auf den oberen Gewichtsgrenzen der Gruppe (ml)***	Maximale Tagesdosis**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg bis ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, nicht mehr als 2 g
> 33 kg bis ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, nicht mehr als 3 g
> 50 kg und zusätzliche Risikofaktoren für Lebertoxizität	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg und keine zusätzlichen Risikofaktoren für Lebertoxizität	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Frühgeborene:** Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für Frühgeborene vor (siehe Abschnitt 5.2).

** **Maximale Tagesdosis:** Die maximale Tagesdosis, wie oben in der Tabelle beschrieben, gilt für Patienten, die keine weiteren Paracetamol-haltigen Arzneimittel erhalten und muss gegebenenfalls angepasst werden, indem diese Arzneimittel berücksichtigt werden.

*** **Patienten mit geringerem Gewicht benötigen geringere Volumen.**

- **Das minimale Zeitintervall zwischen zwei Verabreichungen muss mindestens 4 Stunden, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min), betragen.**
- **Das minimale Zeitintervall zwischen zwei Verabreichungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10 – 50 ml/min) muss mindestens 6 Stunden betragen.**
- **Das minimale Zeitintervall zwischen zwei Verabreichungen bei Patienten, die eine Hämodialyse benötigen (Kreatinin-Clearance 10 ml/min), muss mindestens 8 Stunden betragen.**
- **Die maximale Tagesdosis darf bei erwachsenen Patienten mit chronischer oder kompensierter aktiver Lebererkrankung, hepatozellulärer Insuffizienz, chronischem Alkoholismus, chronischer Mangelernährung (geringe Reserven an Glutathion in der Leber), Dehydrierung, Meulengracht-Gilbert-Syndrom, einem Gewicht von weniger als 50 kg 3 g nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4)**
- **Es dürfen nicht mehr als 4 Dosen in 24 Stunden gegeben werden.**

Vor der Verabreichung sollte das Produkt visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden.

Die Paracetamol-Lösung wird als 15-minütige intravenöse Infusion gegeben.

Patienten, deren Körpergewicht ≤ 10 kg ist:

- Die Ampulle, die Durchstechflasche oder der Beutel mit Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung sollte nicht direkt als Infusion angehängt werden, weil das Volumen an Arzneimittel, welches dieser Patientengruppe verabreicht wird, gering ist.
- Das Volumen, welches verabreicht werden soll, sollte aus der Ampulle, der Durchstechflasche oder dem Beutel entnommen und in 0,9%-iger Natriumchloridlösung oder 5%-iger Glucoselösung bis zu einem Zehntel verdünnt werden (ein Teil Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung auf neun Teile Verdünnungslösung) und über 15 Minuten verabreicht werden.
- Eine 5ml- oder 10ml-Spritze sollte verwendet werden, um die Dosis abzumessen, die für das Gewicht des Kindes und das gewünschte Volumen angemessen ist. Das Volumen darf jedoch auf keinen Fall 7,5 ml pro Dosis überschreiten.
- Der Anwender sollte auf die Dosierungsrichtlinien in der Gebrauchsinformation verwiesen werden.

Hinweise zur Verdünnung von Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Propacetamolhydrochlorid (Prodrug von Paracetamol) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnung

RISIKO FÜR MEDIKATIONSFEHLER

Achten Sie darauf, Dosierfehler aufgrund von Verwechslungen zwischen Angaben in Milligramm (mg) und Milliliter (ml) zu vermeiden, die zu versehentlichen Überdosierungen und Todesfällen führen können (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, so schnell wie möglich auf eine geeignete orale analgetische Therapie umzustellen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass andere verabreichte Arzneimittel weder Paracetamol noch Propacetamolhydrochlorid enthalten.

Höhere Dosierungen als empfohlen bringen das Risiko einer sehr schweren Leberschädigung mit sich.
Klinische Anzeichen und Symptome von Leberschäden (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberversagen, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) machen sich in der Regel ab zwei Tagen bis maximal 4 – 6 Tagen nach Verabreichung bemerkbar.
Die Behandlung mit einem Antidot sollte so schnell wie möglich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Paracetamol kann schwerwiegende Hautreaktionen hervorrufen. Die Patienten sollen über die ersten Anzeichen von schweren Hautreaktionen informiert werden, und die Anwendung des Arzneimittels soll beim ersten Auftreten von Hautausschlag oder jedes anderen Anzeichens von Überempfindlichkeit eingestellt werden.

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Niereninsuffizienz und Sepsis oder Unterernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden.

Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Wenn Flucloxacillin nach Absetzen von Paracetamol weiter angewendet wird, ist es ratsam sicherzustellen, dass keine Anzeichen von HAGMA bestehen, denn es besteht die Möglichkeit, dass Flucloxacillin das Krankheitsbild von HAGMA bestehen lässt (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei allen Infusionslösungen in Durchstechflaschen oder Beuteln ist eine engmaschige Überwachung insbesondere am Ende der Infusion erforderlich, um eine Luftembolie zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

Paracetamol sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:
- abnormaler Leberfunktion und hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh ≤ 9)
- hepatobiliären Beschwerden
- Meulengracht-Gilbert-Syndrom (familiäre nicht-haemolytische Gelbsucht)
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min), siehe Abschnitte 4.2 und 5.2
- chronischem Alkoholmissbrauch
- chronischer Mangelernährung (geringe Reserven an hepatischem Glutathion)
- totaler parenteraler Ernährung (TPN)
- Verwendung von Enzyminduktoren
- Verwendung hepatotoxischer Substanzen
- Bei Patienten, die unter einem genetisch bedingten G-6-PD-Mangel (Favismus) leiden, kann nach Anwendung von Paracetamol, bedingt durch die verringerte Bereitstellung von Glutathion, eine haemolytische Anämie auftreten.
- Dehydratation

Auswirkungen auf Laborergebnisse
Paracetamol kann die Ergebnisse von Harnsäureuntersuchungen mittels Phosphorwolframsäure und von Blutzuckertests mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Verringerung der Paracetamol-Dosis erwogen werden.
- Salicylamid kann die Eliminations-Halbwertszeit von Paracetamol verlängern.
- Der Metabolismus von Paracetamol ist eingeschränkt bei Patienten, die Enzyminduzierende Arzneimittel anwenden, wie z. B. Rifampicin, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva; Isoniazid und einige Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon).
- Es gibt Einzelfallberichte über unerwartete Hepatotoxizität bei Patienten, die Alkohol konsumieren oder Enzym-induzierende Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.9).
- Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol und Chloramphenicol kann zur Verlängerung der Wirkdauer von Chloramphenicol führen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) erhöht die Neigung zu Neutropenie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol und oralen Kontrazeptiva kann die Eliminations-Halbwertszeit von Paracetamol verringern.
- Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol (4 g pro Tag für mindestens 4 Tage) und oralen Antikoagulantien kann zu leichten Änderungen der INR-Werte führen. In diesem Fall sollten die INR-Werte während der gleichzeitigen Anwendung und noch mindestens 1 Woche nach Verabreichung von Paracetamol engmaschiger überwacht werden.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird. Die gleichzeitige Einnahme wurde mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-) Azidose in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Die klinische Erfahrung mit der intravenösen Anwendung von Paracetamol ist begrenzt. Allerdings zeigen eine Vielzahl von Daten bei Anwendung oraler therapeutischer Dosen von Paracetamol bei schwangeren Frauen weder eine malformative, noch eine feto-/neonatale Toxizität. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse aus. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch die niedrigste wirksame Dosis so kurz und selten wie möglich angewendet werden.

Stillzeit:
Nach oraler Gabe wird Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Über unerwünschte Wirkungen auf gestillte Säuglinge ist bisher nicht berichtet worden. Daher kann Paracetamol Kabi bei stillenden Frauen angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol Kabi hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie bei allen Paracetamol-haltigen Arzneimitteln sind Nebenwirkungen selten oder sehr selten. Sie werden in der Tabelle auf Seite 3 beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Risiko für eine Leberschädigung (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberversagen, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) besteht besonders bei älteren Menschen, bei kleinen Kindern, bei Patienten mit Lebererkrankung, bei chronischem Alkoholmissbrauch, bei chronischer Mangelernährung sowie bei Patienten, die

Systemorganklassen	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktischer Schock*, Überempfindlichkeits-reaktion*, Broncho-spasmus*	
Stoffwechsel- und Ernährungstörungen				metabolische Azidose mit vergrößerter Anionen-lücke**
Herzerkrankungen				Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie		
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			schwere Hautreaktio-nen***, Ausschlag*, Urtikaria*	Erythem, Hitzegefühl/ Hautrötungen und Juckreiz
Allgemeine Erkrankungen und Be-schwerden am Verabreichungsort	Reaktionen am Verabrei-chungsort (Schmerzen und Brennen)	Unwohlsein		
Untersuchungen		Anstieg der Lebertrans-aminasen		

* Sehr seltene Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von anaphylaktischem Schock, Urtikaria, Hautausschlag, über die berichtet wurde und die einen Abbruch der Behandlung erfordern.

** Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge einens niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

***Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen wurden berichtet und erfordern ein Absetzen der Behandlung.

Enzyminduktoren erhalten. In diesen Fällen können Überdosierungen letal verlaufen.

Symptome der Überdosierung

Symptome treten im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden auf und umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Bauchschmerzen.

Eine Überdosierung mit ca. 7,5 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer vollständigen und irreversiblen Nekrose und in der Folge zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Dies wiederum kann zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig werden 12–48 Stunden nach der Gabe erhöhte Plasmaspiegel an Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und Bilirubin zusammen mit einem erniedrigten Prothrombinspiegel beobachtet.

Klinische Symptome einer Leberschädigung werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4–6 Tagen ein Maximum.

Notfallmaßnahmen

- Sofortige Krankenhauseinweisung
- Vor Behandlungsbeginn und so schnell wie möglich nach erfolgter Überdosierung ist eine Blutprobe zur Bestimmung des Plasmaspiegels von Paracetamol zu nehmen.
- Die Behandlung schließt die intravenöse oder orale Gabe des Antidots N-Acetylcystein (NAC) ein, möglichst innerhalb von 10 Stunden nach erfolgter Überdosierung. N-Acetylcystein kann auch nach 10 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten, in diesen Fällen ist jedoch eine längere Behandlung erforderlich.
- Symptomatische Behandlung
- Leberfunktionstests sind zu Beginn der Behandlung durchzuführen und alle 24 Stunden zu wiederholen. Üblicherweise normalisieren sich die Lebertransaminase-Werte innerhalb von 1–2 Wochen mit vollständiger Wiederherstellung der Leberfunktion. In sehr schweren Fällen kann jedoch eine Lebertransplantation erforderlich sein.
- Haemodialyse kann die Konzentration von Paracetamol im Plasma verringern, jedoch mit begrenzter Auswirkung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika, Anilide
ATC-Code: N02BE01

Der genaue Mechanismus der analgetischen und antipyretischen Wirkung von Paracetamol ist noch nicht geklärt; zentrale und periphere Wirkungsmechanismen dürften eine Rolle spielen.

Eine Schmerzlinderung tritt innerhalb von 5–10 Minuten nach Behandlungsbeginn mit Paracetamol Kabi ein. Der stärkste analgetische Effekt wird innerhalb 1 Stunde erreicht und hält normalerweise 4–6 Stunden an.

Paracetamol Kabi senkt das Fieber innerhalb von 30 Minuten nach Behandlungsbeginn. Der antipyretische Effekt hält mindestens 6 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Resorption

Nach Verabreichung einer Einzeldosis beziehungsweise nach wiederholter Verabreichung innerhalb von 24 Stunden von maximal 2 g verläuft die Pharmakokinetik von Paracetamol linear.

Die Bioverfügbarkeit nach einer Infusion von 500 mg bzw. 1 g Paracetamol ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit nach einer Infusion von 1 g bzw. 2 g Propacetamol (dies entspricht 500 mg bzw. 1 g Paracetamol). Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) am Ende einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 500 mg Paracetamol beträgt etwa 15 µg/ml und nach Infusion von 1 g Paracetamol etwa 30 µg/ml.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Paracetamol beträgt etwa 1 l/kg. Paracetamol ist nicht in starkem Maße an Plasmaproteine gebunden (ca. 10 %). 20 Minuten nach der Infusion von 1 g Paracetamol wurden im Liquor cerebrospinalis signifikante Paracetamol-Konzentrationen (ca. 1,5 µg/ml) gemessen.

Biotransformation

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber, vorwiegend über zwei hepatische Abbauwege verstoffwechselt: durch Konjugation mit Glucuronsäure und mit Schwefelsäure. Der letztere Abbauweg ist bei Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereiches sehr schnell sättigbar. Ein kleiner Teil (weniger als 4 %) wird durch Cytochrom P450 zu einem reaktiven Zwischenprodukt (N-Acetylbenzochinonimin) abgebaut, das bei normaler Dosierung sehr schnell durch reduziertes Glutathion inaktiviert wird und nach Konjugation mit Cystein und Mercaptursäure mit dem Harn ausgeschieden wird. Jedoch ist bei massiver Überdosierung die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Metaboliten von Paracetamol werden hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

90 % der angewendeten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, hauptsächlich als Glucuronid- (60–80 %) und Sulfat-Konjugate (20–30 %). Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 2,7 Stunden, die Gesamtkörper-Clearance 18 l/Stunde.

Neugeborene, Kleinkinder und Kinder
Die pharmakokinetischen Parameter von Paracetamol bei Kleinkindern und Kindern sind mit denen von Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme der Plasma-Halbwertszeit, die etwas kürzer ist (1,5–2 Stunden) als bei Erwachsenen. Bei Neugeborenen beträgt die Plasma-Halbwertszeit etwa 3,5 Stunden und ist somit länger als bei Kleinkindern. Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis zu 10 Jahren scheiden signifikant weniger Glucuronid- und mehr Sulfatkonjugate aus als Erwachsene.

Tabelle:
Altersabhängige pharmakokinetische Daten (standardisierte Clearance,*CL_{std}/F_{oral} ($l.h^{-1}$ 70 kg^{-1})

Alter	Gewicht (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l.h^{-1}$ 70 kg^{-1})
40 Wochen (Alter Post-Konzeption)	3,3	5,9
3 Monate (Alter nach Geburt)	6	8,8
6 Monate (Alter nach Geburt)	7,5	11,1
1 Jahr (Alter nach Geburt)	10	13,6
2 Jahre (Alter nach Geburt)	12	15,6
5 Jahre (Alter nach Geburt)	20	16,3
8 Jahre (Alter nach Geburt)	25	16,3

*CL_{std} ist der Populationsschätzwert für CL

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz
Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10–50 ml/min) ist die Elimination von Paracetamol leicht verzögert, wobei die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 2 und 5,3 Stunden beträgt. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Eliminationsrate der Glucuronid- und Sulfatkonjugate dreimal niedriger als bei gesunden Personen. Daher wird empfohlen, den Zeitabstand zwischen den einzelnen Anwendungen auf mindestens 6 Stunden zu erhöhen, wenn Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10–50 ml/min) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten sind Pharmakokinetik und Metabolismus von Paracetamol unverändert. Bei diesen Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten ergeben keinen Hinweis auf spezielle Gefahren für den Menschen, die über die Informationen in anderen Abschnitten dieser Fachinformation hinausgehen. Studien zur lokalen Verträglichkeit von Paracetamol Infusionslösung an Ratten und Kaninchen zeigten eine gute Verträglichkeit. Beim Meerschweinchen wurde das Ausbleiben einer verzögerten Kontaktallergie untersucht.
Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Paracetamol erwies sich bei männlichen Ratten sowie bei männlichen und weiblichen Mäusen als nicht karzinogen. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von mononuklearer Zellleukämie wurden bei weiblichen Ratten eindeutige Hinweise auf eine karzinogene Aktivität festgestellt.

Eine vergleichende Untersuchung der Literatur zur Genotoxizität und Kanzerogenität von Paracetamol zeigte, dass genotoxische Wirkungen von Paracetamol nur bei Dosierungen oberhalb des empfohlenen Bereichs auftreten, was zu schweren toxischen Wirkungen einschließlich ausgeprägter Leber- und Knochenmarkstoxizität führt. Der Schwellenwert für Genotoxizität wird bei therapeutischen Paracetamol-Dosen nicht erreicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cystein,
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421),
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen
Durchstechflasche oder Beutel
2 Jahre.

Ampulle
18 Monate.

Nach Anbruch
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht unmittelbar verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, diese sollten nicht länger als 24 Stunden betragen, sofern das Öffnen und die Aufbewahrung nicht unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen erfolgt sind.

Nach Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) sollte die Lösung ebenfalls sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet wird, sollte sie nicht länger als 6 Stunden (einschließlich Infusionszeit) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Ampullen aus Glas, Typ I, farblos.
50 ml und 100 ml Durchstechflaschen aus Glas, Typ II, mit Bromobutyl-Stopfen und Abrisskappe aus Aluminium/Plastik.
50 ml und 100 ml Beutel aus einer inneren Primärfolie mit Infusionsport und Injektionsport sowie einer Schutzhülle aus Polyolefin und einer transparenten Umverpackung und / oder einer Aluminium-Umverpackung mit einem Sauerstoffabsorber.
Die Beutel werden mit Polyisopren-Stopfen und Polypropylen-Kappen verschlossen.

Packungsgrößen:
10 Ampullen
1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
12 Durchstechflaschen
20 Durchstechflaschen
20 Beutel
50 Beutel
60 Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung
Unabhängig von der Art der Infusion sollte – wie bei allen Infusionslösungen in Durchstechflaschen oder Beuteln – die Verabreichung insbesondere gegen Ende hin engmaschig überwacht werden. Diese Überwachung gilt insbesondere für zentralvenöse Infusionen, um eine Luftembolie zu vermeiden.

Kompatibilität
Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung kann mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) bis auf 1/10 verdünnt werden (ein Volumenanteil Paracetamol Kabi 10 mg/ml Infusionslösung auf neun Volumenteile Verdünnungslösung).

Die verdünnte Lösung sollte visuell untersucht werden und darf nicht angewendet werden, wenn Trübungen, Partikel oder Ausfällungen sichtbar sind.

Entsorgung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg
Tel.: +49 6172 686 8200
Fax: +49 6172 686 8239
E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

78789.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Oktober 2010
Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Abscannen des nebenstehenden QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse https://www.fresenius-kabi.com/de/portfolio/intravenoese-arzneimittel/behoerdlich-beauflagtes-schulungsmaterial.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt