

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels
Paracetamol Rotexmedica 10 mg/ml Infusionslösung
2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
1 ml Infusionslösung enthält 10 mg Paracetamol.
Ein 50 ml Beutel enthält 500 mg Paracetamol.
Ein 100 ml Beutel enthält 1000 mg Paracetamol.
Sonstiger Bestandteil: Natrium 0,29 mg/ml
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
3. Darreichungsform
Infusionslösung
Die Lösung ist klar und leicht gelblich bis blass braun.
4. Klinische Angaben
 - 4.1 Anwendungsgebiete
Paracetamol Rotexmedica ist indiziert für die Kurzzeitbehandlung von mäßig starken Schmerzen, besonders nach Operationen, und für die Kurzzeitbehandlung von Fieber, wenn die intravenöse Anwendung aufgrund einer dringend erforderlichen Schmerz- oder Fieberbehandlung klinisch gerechtfertigt ist und/oder wenn andere Arten der Anwendung nicht möglich sind.
 - 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Zur intravenösen Anwendung.
100 ml Beutel: Gebrauch beschränkt auf Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 33 kg Körpergewicht.
50 ml Beutel: Gebrauch beschränkt auf Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis 33 kg Körpergewicht.

Dosierung:
Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht:

1 g Paracetamol pro Anwendung, d. h. ein 100-ml-Beutel, bis zu 4-mal pro Tag.

Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen.

Die maximale Tagesdosis darf 4 g nicht überschreiten.

Bei erwachsenen Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz, chronischem Alkoholismus, chronischer Mangelernährung (geringe Reserven an hepatischem Glutathion) oder Dehydratation sollte die Gesamtdosis Paracetamol 3 g pro Tag nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder über 33 kg Körpergewicht (etwa 11 Jahre alt), Jugendliche und Erwachsene unter 50 kg:

15 mg Paracetamol/kg Körpergewicht pro Anwendung, d. h. 1,5 ml Lösung je kg, bis zu 4-mal pro Tag.

Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen.

Die maximale Tagesdosis darf 60 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten (insgesamt nicht mehr als 3 g).

Kinder über 10 kg (Alter ab etwa ein Jahr) und unter 33 kg Körpergewicht:

15 mg Paracetamol/kg Körpergewicht pro Anwendung, d. h. 1,5 ml Lösung je kg, bis zu 4-mal pro Tag.

Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen.

Die maximale Tagesdosis darf 60 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten (insgesamt nicht mehr als 2 g).

Reife Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 10 kg (Alter bis etwa 1 Jahr):

7,5 mg Paracetamol/kg pro Anwendung, d. h. 0,75 ml Lösung je kg, bis zu 4-mal pro Tag.

Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen.

Die maximale Tagesdosis darf 30 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Frühgeborenen vor (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Niereninsuffizienz:

Wenn Paracetamol an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) gegeben wird, wird eine Verlängerung des Mindestabstands zwischen den Anwendungen auf mindestens 6 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung:

Die Paracetamol-Lösung wird als 15-minütige intravenöse Infusion gegeben (siehe Abschnitt 4.8).

Das Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Verunreinigungen untersucht werden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

Die Paracetamol-Lösung kann mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) bis zu 10-fach verdünnt werden. In diesem Fall ist die verdünnte Lösung innerhalb einer Stunde ab Herstellung (einschließlich Infusionszeit) zu verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Paracetamol Rotexmedica ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder Propacetamolhydrochlorid (Prodrug von Paracetamol) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 angewendete Arzneimittel kein Paracetamol oder Propacetamol enthalten.

Höhere Dosierungen als empfohlen bringen das Risiko einer sehr schweren Leberschädigung mit sich. Klinische Symptome und Anzeichen einer Leberschädigung (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberinsuffizienz, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) können üblicherweise nach 2 Tagen beobachtet werden und erreichen ihren Höhepunkt nach 4 - 6 Tagen. Eine Behandlung mit einem Antidot muss so schnell wie möglich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Paracetamol Rotexmedica enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Paracetamol sollte mit Vorsicht angewendet werden bei:

- hepatozellulärer Insuffizienz
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- chronischem Alkoholismus
- chronischer Mangelernährung (geringe Reserven an hepatischem Glutathion)
- Dehydratation.

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 fast

die Hälfte. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte eine Verringerung der Paracetamoldosis erwogen werden.

Salicylamid kann die Eliminations-Halbwertszeit von Paracetamol verlängern.

Besondere Vorsicht ist angezeigt bei gleichzeitiger Gabe von Enzym-induzierenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.9).

Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol (4 g pro Tag über 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 1 Woche nach den Paracetamol-Gaben häufiger bestimmt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Paracetamol sind begrenzt. Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben jedoch keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten oder des Neugeborenen.

Prospektive Daten zu Überdosierungen während der Schwangerschaft zeigten keinen Anstieg des Risikos von Fehlbildungen.

Tierversuche zur Reproduktionstoxizität wurden mit der intravenösen Form von Paracetamol nicht durchgeführt. Studien zur oralen Anwendung ergaben jedoch keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.

Dennoch sollte Paracetamol Rotexmedica während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Die empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung sind in diesem Fall strikt einzuhalten.

Stillzeit

Nach oraler Gabe wird Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Nebenwirkungen auf gestillte Säuglinge sind bisher nicht berichtet worden. Daher kann Paracetamol Rotexmedica während der Stillzeit angewendet werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei allen Paracetamol-haltigen Arzneimitteln sind Nebenwirkungen selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$). Sie werden unten beschrieben.

Organsystem	Selten > 1/10 000, < 1/1000	Sehr selten < 1/10 000
Allgemein	Unwohlsein	Überempfindlichkeitsreaktion
Herz-Kreislauf	Hypotonie	
Leber	Anstieg der Lebertransaminasen	
Blutplättchen/Blut		Thrombozytopenie Leukopenie Neutropenie

Von Schmerz oder Brennen an der Injektionsstelle ist berichtet worden; dies kann von der Infusionsrate abhängen, wobei jedoch eine Verringerung der Infusionsrate diese Nebenwirkung nicht notwendigerweise verhindert.

In manchen Fällen wurde von Erythem, Flush, Pruritus und Tachykardie berichtet.

In sehr seltenen Fällen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die von einfacher Rötung der Haut oder Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock reichen können und bei deren Auftreten das Medikament abgesetzt werden muss.

4.9 Überdosierung

Ein Risiko einer Leberschädigung (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberinsuffizienz, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) besteht insbesondere bei älteren Menschen und Kleinkindern sowie bei Patienten mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholismus, chronischer Mangelernährung und bei Personen, die Enzyminduktoren erhalten. In diesen Fällen kann eine Überdosierung letal verlaufen.

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

Eine Überdosierung mit mehr als 7,5 g Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen und 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen und irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Dies wiederum kann zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen.

Gleichzeitig wird eine Erhöhung von Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und Bilirubin beobachtet, zusammen mit einem erniedrigten Prothrombinspiegel, der 12 - 48 Stunden nach der Gabe auftreten kann.

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 orale oder intravenöse Gabe des Antidots N-Acetylcystein (NAC) ein, möglichst innerhalb von 10 Stunden nach erfolgter Überdosierung. NAC kann jedoch auch nach 10 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten; in diesen Fällen ist aber eine längere Behandlung erforderlich.
- Symptomatische Behandlung
- Leberfunktionstests sind zu Beginn der Behandlung durchzuführen und alle 24 Stunden zu wiederholen.
- Üblicherweise normalisieren sich die Lebertransaminasen nach 1 oder 2 Wochen mit vollständiger Wiederherstellung der Leberfunktion. In sehr schweren Fällen kann jedoch eine Lebertransplantation erforderlich sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Analgetika und Antipyretika
ATC-Code: N02BE01

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

Eine Schmerzlinderung tritt innerhalb von 5 - 10 Minuten nach Behandlungsbeginn mit Paracetamol Rotexmedica ein. Die stärkste analgetische Wirkung wird nach 1 Stunde erreicht und hält normalerweise 4 - 6 Stunden an.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Resorption

Paracetamol weist nach Einzelgabe von bis zu 2 g und nach wiederholter Gabe innerhalb von 24 Stunden eine lineare Pharmakokinetik auf.

Die Bioverfügbarkeit nach einer Infusion von 500 mg bzw. 1 g Paracetamol Rotexmedica 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 Rotexmedica beträgt etwa 15 $\mu\text{g/ml}$ und nach Infusion von 1 g Paracetamol Rotexmedica etwa 30 $\mu\text{g/ml}$.

Verteilung

- Das Verteilungsvolumen von Paracetamol beträgt etwa 1 l/kg.
- Paracetamol ist nicht in starkem Maße an Plasmaproteine gebunden.

Ab der 20. Minute nach Beendigung der Infusion von 1 g Paracetamol wurden im Liquor cerebrospinalis signifikante Paracetamol-Konzentrationen (ca. 1,5 $\mu\text{g/ml}$) beobachtet.

Metabolismus

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber, vorwiegend über zwei hepatische Abbaewege, 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 im 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 ungefähr 18 l/Stunde.

Reife Neugeborene, Säuglinge, 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 als bei Erwachsenen (1,5 – 2 Stunden). 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, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l\ h^{-1}\ 70kg^{-1}$))*

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

* CL_{std} ist der Schätzwert der Patientengruppen für CL.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10 – 30 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 Mindestabstand zwischen den einzelnen Anwendungen auf mindestens 6 Stunden zu verlängern, wenn Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 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

Die präklinischen Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die Informationen in anderen Abschnitten dieser Fachinformation hinausgehen.

Studien zur lokalen Verträglichkeit von Paracetamol Rotexmedica 10 mg/ml Infusionslösung an Ratten und Kaninchen zeigten eine gute Verträglichkeit.

Beim Meerschweinchen wurde das Fehlen einer verzögerten Kontaktallergie untersucht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
 Essigsäure 99%
 Natriumacetat-Trihydrat
 Natriumcitrat (Ph.Eur.)
 Natriumhydroxid-Lösung 4 % oder Salzsäure 10% (zur pH-Wert-Einstellung)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr für die 50 ml Beutel
 18 Monate für die 100 ml Beutel

Nach Verdünnung:

Nach Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) wurde die chemische und physikalische Stabilität für 2 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

- 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
- Vor dem Öffnen der Verpackung:* Nicht über 25 °C lagern.
Die Beutel stets in der äußeren Umhüllung (Schachtel) aufbewahren.
- Nach dem Öffnen der Verpackung:* Es wird empfohlen, die Lösung sofort zu verwenden. Die Lichtstabilität des Produkts bleibt jedoch nachweislich für mindestens 24 Stunden bestehen.
- Zu den Lagerungsbedingungen der verdünnten Lösung siehe Abschnitt 6.3
- 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
- 50 oder 100 ml im Beutel .
Kartons zu je 10, 12 und 50 Beuteln.
- Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
- 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
- Das Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Verunreinigungen untersucht werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
7. Inhaber der Zulassung
- PANMEDICA
86-88 rue du Point du Jour
92100 Boulogne Billancourt
Frankreich
Tel.: +33 (0)1 47 61 86 40
Telefax: +33 (0)1 47 61 86 45
- Mitvertrieb:
- Rotexmedica GmbH
Arzneimittelwerk
Bunsenstr. 4
22946 Trittau
Tel. +49 (0)4154862-0
8. Zulassungsnummer
- 73831.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung
19.11.2010
10. Stand der Information
Dezember 2010
11. Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig