

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracetamol Accord 10 mg/ml Infusionslösung

### 2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Behältnis enthält 1.000 mg Paracetamol.  
1 ml enthält 10 mg Paracetamol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium 0,02 mg/ml.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3 DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung  
Die Lösung ist klar und farblos bis leicht bräunlich, ohne sichtbare Partikel.  
pH-Wert: 5,0 – 6,5  
Theoretische Osmolalität: 270 – 300 mOsm

### 4 KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Paracetamol Accord ist indiziert für die Kurzzeitbehandlung von mäßig starken Schmerzen, besonders nach Operationen, und für die Kurzzeit-Behandlung 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 und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.  
Das Arzneimittel ist nur für Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 33 kg Körpergewicht vorgesehen.

##### Dosierung:

Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (siehe Dosierungstabelle unten).

Körpergewicht	Dosis pro Anwendung	Volumen pro Anwendung	Maximales Volumen (ml) pro Anwendung basierend auf dem Höchstgewicht der jeweiligen Gewichtsklasse**	Maximale Tagesdosis *
> 33 kg bis ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg (d. h. maximale Tagesdosis 3 g)

> 50 kg und zusätzliche Risikofaktoren für Lebertoxizität	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg und keine Risikofaktoren für Lebertoxizität	1 g	100 ml	100 ml	4 g

**\*Maximale Tagesdosis:** Die in obiger Tabelle angegebenen Werte für die maximale Tagesdosis gelten für Patienten, die keine anderen Paracetamol-haltigen Arzneimittel erhalten, und müssen entsprechend angepasst werden, um solche Produkte zu berücksichtigen.

**\*\*Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht müssen entsprechend kleinere Volumina verabreicht werden.**

**Zwischen zwei Anwendungen muss ein Zeitintervall von 4 Stunden liegen.**

**Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss das Zeitintervall zwischen zwei Anwendungen mindestens 6 Stunden betragen.**

**Es dürfen nicht mehr als 4 Einzeldosen innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden.**

Erwachsene mit hepatozellulärer Insuffizienz, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Mangelernährung (geringe Reserven an hepatischem Glutathion), Dehydratation: Die maximale Tagesdosis darf 3 g nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung:

Verschreibung und Anwendung von Paracetamol Accord müssen mit besonderer Achtsamkeit erfolgen, um Dosierungsfehler durch Verwechslung von Milligramm (mg) und Milliliter (ml) zu vermeiden. Dies kann zu versehentlicher Überdosierung und zum Tod des Patienten führen. Es muss sichergestellt sein, dass die korrekte Dosis verschrieben und ausgegeben wird. In der Verordnung muss sowohl die zu verabreichende Dosis in mg als auch das Volumen in ml angegeben werden. Es ist darauf zu achten, dass die Dosis akkurat abgemessen und verabreicht wird.

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

Um die Lösung zu entnehmen, ist eine 0,8 mm Nadel (21 Gauge Nadel) zu benutzen. Der Stopfen muss vertikal an der gekennzeichneten Stelle durchstoichen werden.

Vor der Anwendung ist das Arzneimittel visuell auf Verunreinigungen und Verfärbungen zu untersuchen. Nur zum einmaligen Anwendung.

Wie bei allen Infusionslösungen ist daran zu denken, dass die Infusion unabhängig von der Infusionsroute besonders gegen Ende der Infusion gründlich überwacht werden muss. Die Überwachung zum Infusionsende ist besonders bei zentralvenöser Infusion wichtig, um eine Luftembolie zu vermeiden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Propacetamolhydrochlorid (Prodrug von Paracetamol) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere hepatozelluläre Insuffizienz.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Warnhinweise**

###### **GEFAHR VON MEDIKATIONSFEHLERN**

Achten Sie ganz besonders darauf, Dosierungsfehler aufgrund einer Verwechslung von Milligramm (mg) und Millilitern (ml) zu vermeiden. Dies kann zu versehentlicher Überdosierung und zum Tod des Patienten führen (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 angewendete Arzneimittel weder Paracetamol noch Propacetamol enthalten.

Höhere Dosierungen als empfohlen bringen das Risiko einer sehr schweren Leberschädigung mit sich. Klinische Symptome und Anzeichen einer Leberschädigung (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberversagen, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) treten üblicherweise zum ersten Mal nach 2 Tagen Anwendung des Arzneimittels auf und erreichen ihren Höhepunkt nach 4 – 6 Tagen. Eine Behandlung mit einem Antidot muss so schnell wie möglich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

##### **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Paracetamol ist mit Vorsicht anzuwenden bei:

- Hepatozellulärer Insuffizienz
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- chronischem Alkoholmissbrauch
- 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 ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid muss die Paracetamol-Dosis verringert werden.
- Salicylamid kann die Eliminations-Halbwertszeit von Paracetamol verlängern.
- Vorsicht ist angezeigt bei gleichzeitiger Gabe von Enzym-induzierenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.9).
- 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 müssen die INR-Werte während der gleichzeitigen Anwendung und noch mindestens 1 Woche nach den Paracetamol-Gaben häufiger bestimmt werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft:**

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet

werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

**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 Accord bei stillenden Frauen 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Sie werden unten beschrieben.

Organsystem	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie Leukopenie, Neutropenie
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Lebertransaminasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwere Hautreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	Überempfindlichkeitsreaktion

In klinischen Studien wurden häufige Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (Schmerzen und Brennen).

In sehr seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die von einfacher Hautrötung oder Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock, der einen sofortigen Abbruch der Therapie notwendig macht, reichen.

Es wurden Fälle von Erythem, Flush (Hitzegefühl/Hautrötungen), Pruritus und Tachykardie berichtet.

**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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Alkoholismus, bei chronisch mangelernährten Patienten sowie bei Patienten, die Enzyminduktoren erhalten. In diesen Fällen können Überdosierungen letal verlaufen.

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 totalen irreversiblen Nekrose und später 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 der ersten 10 Stunden nach erfolgter Überdosierung. NAC 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.

## 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Analgetika und Antipyretika, *Anilide*.

ATC Code: N02BE01

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

Paracetamol Accord 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 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.

Ab der 20. Minute nach Beendigung 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 Abbauewege verstoffwechselt: durch Konjugation mit Glucuronsäure und mit Schwefelsäure. Der letztere Abbaueweg 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 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,  $*CL_{\text{std}}/F_{\text{oral}}$  (l h<sup>-1</sup> 70 kg<sup>-1</sup>))

Alter	Gewicht (kg)	$CL_{\text{std}}/F_{\text{oral}}$ (l h <sup>-1</sup> 70 kg <sup>-1</sup> )
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<sub>std</sub> ist der Populationsschätzwert 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 6 Stunden zu verlängern, wenn Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq$  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 erforderlich.

### **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 an Ratten und Kaninchen zeigten eine gute Verträglichkeit. Beim Meerschweinchen wurde das Fehlen 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.

## **6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Povidon K-12  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Durchstechflaschen: 36 Monate.  
Kunststoffbeutel: 18 Monate.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden, wenn durch die Art der Öffnung das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausgeschlossen werden kann. Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Durchstechflaschen aus Glas: Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Kunststoffbeutel: Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

100 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit Stopfen aus halogeniertem Butylkautschuk und Bördelkappe aus Aluminium. Packungsgröße: 1, 10, 12 und 20 Durchstechflaschen.

100-ml-Polyolefin-Kunststoffbeutel, ausgerüstet mit einem oder zwei Polypropylen-Ports (verschlossen mit einem Stopfen aus Polyisopren-Kautschuk, der mit einer Kappe aus Polypropylen versiegelt ist) in einer Umverpackung aus metallisiertem PET/PE oder metallisiertem PET/PP/PE Packungsgröße: 10, 12 und 50 Beutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Verabreichung sollte das Arzneimittel visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Nur zu einmaligen. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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

### **7 INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

### **8 ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 138212

### **9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.03.2018

### **10 STAND DER INFORMATION**



09/2021

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.