

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

PERFALGAN 10mg/ml, solution for infusion

ПЕРФАЛГАН 10mg/ml, инфузионен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 1123 03.12.2004

Одобрено: 8/20.11.07

2. Количествен и качествен състав

1 ml съдържа 10 mg paracetamol

Един флакон от 50 ml съдържа 500 mg paracetamol

Един флакон от 100 ml съдържа 1000 mg paracetamol.

За помощните вещества виж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Инфузионен разтвор.

Разтворът е прозрачен и леко жълтеникав.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Perfalgan е показан за симптоматично лечение на умерена болка, особено след хирургична интервенция и за краткосрочно лечение на треска, когато интравенозния път на приложение е клинично оправдан от спешна необходимост за лечение на болката или повишената температура и/или когато други пътища на приложение не са възможни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Интравенозен път на приложение.

Флакон от 100 ml е предназначен за лечение на възрастни, подрастващи и деца с тегло над 33 kg.

Флакон от 50 ml е предназначен за лечение на доносени новородени, кърмачета, прохождащи и деца с тегло до 33 kg.

Дозировка:

- Подрастващи и възрастни с тегло над 50 kg:

1 g парацетамол на приложение, т.е един 100 ml флакон, до 4 пъти дневно.

Минималният интервал между всяко приложение трябва да бъде 4 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 g. За специални групи пациенти, описани в т. 4.4, максималната дневна доза не трябва да надвишава 3g.

Прилагане на стартова доза:



За третиране на пост-оперативна болка може да се прилага начална стартова доза от 2g, т.е. могат да се използват два флакона от 100 ml.

Минималният интервал между прилагането на стартова доза от 2g и прилагането на втора доза от 1g, трябва да бъде 6 часа. След втората доза, минималният интервал между всяко приложение трябва да бъде 4 часа.

Прилагането на стартова доза не се препоръчва при специални групи пациенти, описани в т. 4.4.

- Деца с тегло над 33 kg (около 11 годишна възраст), подрастващи и възрастни с тегло под 50 kg:

15 mg/kg парацетамол на приложение, т.е 1.5 ml/kg разтвор, до 4 пъти дневно.

Минималният интервал между всяко приложение трябва да бъде 4 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 60 mg/kg (без да надвишава 3 g).

- Деца с тегло над 10 kg. (около 1 годишна възраст) и под 33 kg:

15 mg/kg парацетамол на приложение, т.е 1.5 ml/kg разтвор до четири пъти дневно.

Минималният интервал между всяко приложение трябва да бъде 4 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 60 mg/kg (без да надвишава 2 g).

- Доносени новородени, кърмачета, прохождащи и деца с тегло под 10 kg (около 1 годишна възраст):

7.5 mg/kg парацетамол на приложение, т.е. 0.75 ml разтвор на kg до 4 пъти дневно.

Минималният интервал между всяко приложение трябва да бъде 4 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg/kg.

Няма данни за ефективност и безопасност при недоносени новородени (вж. т. 5.2).

Тежка бъбречна недостатъчност:

Препоръчва се, когато се дава парацетамол при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) минималният интервал между всяко приложение да се увеличи на 6 часа (виж т.5.2). Началната стартова доза от 2g парацетамол не е проучвана в случай на бъбречна недостатъчност.

Начин на приложение:

Разтворът на парацетамол се прилага чрез 15 минутна интравенозна инфузия.

Perfalgan 50 ml флакон може също така да бъде разреден в 0.9% разтвор на натриев хлорид или в 5% разтвор на глюкоза 1:10. В този случай, разреденият разтвор трябва да се използва до 1 час от приготвянето му (включително времето на вливане).

Както при всички инфузионни разтвори в стъклени флакони, необходимо е внимателно мониториране особено в края на инфузията, независимо от пътя на въвеждане. Такова наблюдение в края на перфузията е от особено значение при



използване на централен венозен път с цел избягване на риска от въздушна емболия.

4.3. Противопоказания

PERFALGAN 10mg/ml инфузионен разтвор е противопоказан при:

- Пациенти със свръхчувствителност към парацетамол или парацетамол хидрохлорид (прекурсор на парацетамол) или към някое от помощните вещества.
- В случаи на тежка чернодробна недостатъчност.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Препоръчва се перорална употреба на подходящ аналгетик, веднага щом този път на прием стане възможен.

За да се избегне риска от предозиране, едновременно приеманите лекарства трябва да се проверяват за съдържание на парацетамол.

При дозировки, които са по-високи от препоръчаните, съществува риск от сериозно увреждане на черния дроб. Клиничните симптоми и признаци на чернодробно увреждане обикновено се забелязват след два дни, най-много след 4 до 6 дни. Лечение с антидот трябва да се приложи възможно най-бързо (виж т.4.9).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23mg) за 100 ml Perfalgan, т.е. продуктът на практика не съдържа натрий.

Предпазни мерки при употреба

Парацетамол трябва да се прилага с повишено внимание при:

- чернодробна недостатъчност,
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $\leq 30\text{mL/min}$ (виж т. 4.2 и 5.2),
- хроничен алкохолизъм,
- хронично недохранване (ниски запаси от чернодробен глутатион),
- дехидратация.

В тези случаи не се препоръчва прилагането на стартова доза от 2g и максималната дневна доза не трябва да надвишава 3g.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- Пробеницид причинява почти два пъти намаляване клирънса на парацетамол като инхибира конюгирането му с глюкоронова киселина. При едновременно лечение с пробеницид трябва да се намали дозировката на парацетамол.
- Салициламид може да удължи времето на полуелиминиране на парацетамол,



- Трябва да се внимава при едновременното приемане на ензимни индуктори (виж т.4.9).
- Едновременното приложение на парацетамол (4g/ден в продължение на минимум 4 дни) и орални антикоагуланти може да доведе до слаби промени в стойностите на INR. В такъв случай е необходимо засилено мониториране на INR по време и след прекратяване на комбинираното лечение.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Опитът от клинични изпитвания за интравенозно приложение на парацетамол е ограничен. Резултатите от епидемиологични проучвания от приложението на перорални терапевтични дози парацетамол, обаче, изключват нежелани ефекти върху бременността или върху здравето на плода/новороденото.

Проучвания върху бременности изложени на предозиране, не показват увеличаване на риска от малформация.

Проучвания за репродуктивна токсичност на интравенозната форма на парацетамол при животни не са провеждани. Въпреки това, проучванията при перорално въвеждане не показват малформации на фетотоксични ефекти.

Все пак, PERFALGAN 10mg/ml може да се прилага само след внимателна преценка на съотношението полза-риск, като строго се спазва препоръчаната дозировка и продължителност на лечение.

Кърмене:

След перорално приложение парацетамол се излъчва в кърмата в малки количества. Не се съобщава за нежелани ефекти при кърмачета. Следователно PERFALGAN 10mg/ml може да се прилага по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Както при всички останали продукти с парацетамол, нежеланите лекарствени реакции са редки ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) или много редки ($<1/10\ 000$), според описанието по-долу:

| Органова система | Редки $>1/10\ 000$, $<1/1000$ | Много редки $<1/10000$ |
|------------------|---|--------------------------------|
| Обща | Неразположение | Реакция на свръхчувствителност |
| Сърдечно-съдова | Хипотензия | |
| Черен дроб | Повишени нива на чернодробни трансаминази | |



| | | |
|----------------------|--|---|
| Тромбоцити/кръв в | | Тромбоцитопения , левкопения, неутропения |
|----------------------|--|---|

Наблюдавани са много редки случаи на алергични реакции, проявяващи се от лека форма на кожен обрив или уртикария до анафилактичен шок, изискващи прекратяване на лечението.

4.9. Предозиране

Съществува риск от интоксикация, особено при пациенти в напреднала възраст, малки деца, в случай на хроничен алкохолизъм, при пациенти страдащи от недोхранване, в случай на понижени чернодробни резерви на глутатион, както и при пациенти приемащи ензимни индуктори. В тези случаи предозирането може да бъде фатално.

- Симптоми: гадене, повръщане, анорексия, бледост, коремна болка, обикновено появяващи се през първите 24 часа.

Предозиране, при прием на единична доза по-висока от 7.5 g парацетамол при възрастни и 140 mg/kg т.м при деца, причинява чернодробна цитолиза, водеща до пълна и необратима некроза и в резултат на това до хепатоцелуларна недостатъчност, метаболитна ацидоза, енцефалопатия, която може да доведе до кома или смърт. Едновременно с това се наблюдават повишени нива на чернодробните трансминази (AST, ALT), лактат дехидрогеназата и билирубина, както и понижение на протромбина, появяващи се 12 до 48 часа след приема. Клиничните симптоми на увреждане на черния дроб обикновено се забелязват след два дни и достигат максимум след 4 до 6 дни.

Спешни мерки

- Незабавна хоспитализация.
- Преди начало на лечението, възможно най-скоро след предозирането, да се вземе кръвна проба за анализ на плазмения парацетамол.
- Лечението на предозирането включва интравенозното или перорално приложение на антидот, N-acetylcysteine (NAC), по възможност преди 10-тия час. В случай на сигурно масивно предозиране, лечението с NAC трябва да започне, дори да не са готови резултатите от тестовете за плазмените нива на парацетамола. В други случаи прилагането на NAC е оправдано само когато резултатите от тестовете за нивата на парацетамол са известни или когато интоксикацията е установена в по-късен етап (по късно от 10 часа).
- Симптоматично лечение.
- Чернодробните тестове трябва да се направят в началото на лечението и да се повторят на всеки 24 часа. Обикновено се наблюдава възвръщане на чернодробните трансминази към нормалното състояние в рамките на 1-2 седмици като чернодробната функция напълно се възстановява. В много тежки случаи, обаче, може да се наложи чернодробна трансплантация.

5. Фармакологични данни



5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: ДРУГИ АНАЛГЕТИЦИ И АНТИПИРЕТИЦИ,
ATC code: N02BE01

Точният механизъм на аналгетичното и антипиретично действие на парацетамол все още не е установен; той може да има централно и периферно действие.

PERFALGAN има начало на действие за облекчаване на болката 5 до 10 минути след началото на приема. Максимален аналгетичен ефект се получава в рамките на 1 час и този ефект продължава обикновено 4 до 6 часа.

PERFALGAN понижава температурата в рамките на 30 минути след началото на приема, а антипиретичния му ефект продължава най-малко 6 часа.

5.2. Фармакокинетични свойства

Възрастни

Абсорбция:

Фармакокинетиката на парацетамол е линейна при прилагане на единична доза до 2 g и след повторно приложение в рамките на 24 часа.

Бионаличността на парацетамол след инфузия на 500 mg и 1 g PERFALGAN е подобна на тази наблюдавана след инфузия на 1g и 2g paracetamol (съдържащ съответно 500mg и 1g paracetamol). Максималната плазмена концентрация (C_{max}) на парацетамол наблюдавана в края на 15-минутна интравенозна инфузия на 500 mg и 1g PERFALGAN е около 15 µg/ml и 30 µg/ml съответно.

Разпределение:

Обемът на разпределение на парацетамол е приблизително 1 l/kg.

Парацетамол не се свързва в голяма степен с плазмените протеини.

След инфузия на 1 g парацетамол, значителни концентрации на парацетамол (около 1.5 µg/ml) са наблюдавани в цереброспиналната течност от 20-та минута след започване на инфузията.

Метаболизъм:

Парацетамол се метаболизира основно в черния дроб следвайки два главни чернодробни пътя: конюгиране с глюкороновата киселина и конюгиране със сулфоновата киселина. Последният се насища бързо при превишаване на терапевтичната доза. Малка част (по-малко от 4%) се метаболизира чрез цитохром P450 до междинно реактивно съединение (N-acetyl benzoquinone imine), което при нормални условия на приложение бързо се обезврежда чрез глутатиона и се елиминира чрез урината след конюгация с цистеина и меркаптопуриновата киселина. Въпреки това, при масивно отравяне количеството на този токсичен метаболит се увеличава.

Елиминиране:



Елиминирането на метаболитите на парацетамол е предимно чрез урината. 90% от приетата доза се отделя в рамките на 24 часа, главно под формата на глюкорони (60-80%) и сулфони (20-30%) конюгати.

По-малко от 5% се отделят непроменени.

Плазменото време на полуживот е 2.7 часа, а общия телесен клирънс е 18 l/h.

Новородени, бебета и деца

Фармакокинетичните параметри на парацетамол, наблюдавани при бебета и деца са подобни на тези при възрастните, с изключение на плазменото време на полуживот, което е слабо скъсено (1,5 до 2 часа) в сравнение с възрастните. При новородените времето на полуелиминиране е по-дълго от това на бебетата, т.е. около 3,5 часа. Новородените, бебетата и децата до 10 годишна възраст отделят значително по-малко глюкорониди и повече сулфати от възрастните.

Табл. По-долу са представени фармакокинетични стойности, свързани с възрастта (стандартизиран клиранс, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 kg^{-1}$)).

| Възраст | Тегло (kg) | CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 kg^{-1}$) |
|----------------|------------|---|
| 40 седмици PCA | 3,3 | 5,9 |
| 3 месеца PNA | 6 | 8,8 |
| 6 месеца PNA | 7,5 | 11,1 |
| 1 година PNA | 10 | 13,6 |
| 2 години PNA | 12 | 15,6 |
| 5 години PNA | 20 | 16,3 |
| 8 години PNA | 25 | 16,3 |

* CL_{std} е популационна оценка за CL

Специални групи:

Бъбречна недостатъчност:

В случай на тежко бъбречно увреждане (креатининов клиранс 10-30 ml/min), отделянето на парацетамол е слабо забавено, времето на полуелиминиране варира от 2 до 5.3 часа. За глюкоронидните и сулфатни конюгати скоростта на елиминиране е 3 пъти по-бавна при пациентите с тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здравите.

Ето защо се препоръчва интервал от най-малко 6 часа между приемите при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\leq 30 mL/min$) (виж т.4.2 Дозировка и начин на приложение).

Начална стартова доза от 2g парацетамол не е проучвана в случай на бъбречна недостатъчност.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката и метаболизма на парацетамола не са променени при пациенти в напреднала възраст. Не се изисква промяна в дозировката.

Начална стартова доза от 2g парацетамол не е проучвана в тази група пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Предклиничните данни не показват особена опасност за хората извън информацията, включена в другите раздели на Кратката характеристика на продукта.

Проучванията проведени с плъхове и зайци, показват добра поносимост на Perfalgan на инжекционното място. Тестовете, проведени с морски свинчета, показват липса на забавена контактна свръхчувствителност при инфузионно приложение на парацетамол.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Цистеин хидрохлорид монохидрат

Двунатриев фосфат дихидрат

Хлороводородна киселина

Манитол

Натриев хидроксид

Вода за инжекции

6.2. Физико-химични несъвместимости

Препоръчва се PERFALGAN 10mg/ml инфузионен разтвор да не се смесва с други лекарства.

6.3. Срок на годност

2 години.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на ползвателя.

Ако е разреден в 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза, разтворът трябва да се използва незабавно. Все пак, ако разтворът не е използван незабавно, не го съхранявайте за повече от 1 час (включително времето за инфузия).

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да не се охлажда в хладилник и да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката

Флакони от 50 ml и 100 ml (направени от безцветно стъкло тип II) с бромобутилова запушалка и aluminium/plastic Flip-Off обкатка.
Кутия с 12 флакона.

6.6. Препоръки при употреба

Преди прилагане, продуктът трябва да се провери визуално за наличие на частици или промяна на цвета. Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.



Разреденият разтвор трябва да се провери визуално и не трябва да се използва при наличие на опалесценция, видими частици или преципитати.

7. Притежател на разрешението за употреба

**Bristol-Myers Squibb Kft; Szatadsag ter 7
1054 Budapest, Унгария**

**8. Номер(а) на разрешението за употреба
20020869**

9. Дата на първо разрешаване за употреба

**10. Дата на последна редакция на текста.
Май 2007 г.**

