

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PERFALGAN 10 mg/ml, infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje 10 mg paracetamolium.

1 injekční lahvička o obsahu 50 ml obsahuje 500 mg paracetamolium.

1 injekční lahvička o obsahu 100 ml obsahuje 1000 mg paracetamolium

1 vak o obsahu 100 ml obsahuje 1000 mg paracetamolium.

Pomocné látky: sodík 0,04 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Popis přípravku - čirý, slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutická indikace

PERFALGAN je indikován ke krátkodobé léčbě středně silných bolestí, zvláště po chirurgických výkonech a ke krátkodobé léčbě horečnatých stavů v případech, kdy je intravenózní podání odůvodněné naléhavou potřebou zmírnit bolest nebo horečku a/nebo když jiná cesta podání není možná.

4.2. Dávkování a způsob podání

Intravenózní podání.

Lahvička o obsahu 100 ml nebo vak o obsahu 100 ml jsou určeny dospělým, mladistvým a dětem o hmotnosti vyšší než 33 kg.

Lahvička o obsahu 50 ml je určena pro novorozence narozené v termínu, kojence, batolata a děti o hmotnosti nižší než 33 kg.

Dávkování

Dospělí a mladiství s hmotností nad 50 kg:

Jednotlivá dávka – paracetamol 1 g, tj. 1 lahvička o obsahu 100 ml nebo vak o obsahu 100 ml, až 4krát denně.

Minimální interval mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny.

Maximální denní dávka nesmí překročit 4 g.

Děti o hmotnosti nad 33 kg (přibližně od 11 let), dospělí a mladiství s hmotností do 50 kg:

Jednotlivá dávka - 15 mg paracetamolu/kg hmotnosti , tj. 1,5 ml roztoku/kg až 4krát denně.

Minimální interval mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny.

Maximální denní dávka nesmí překročit 60 mg/kg (přitom nepřekročit 3 g).

Děti o hmotnosti nad 10 kg (přibližně od 1 roku) a méně než 33 kg:

Jednotlivá dávka - 15 mg paracetamolu/kg hmotnosti, tj. 1,5 ml roztoku/kg až 4krát denně.

Minimální interval mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny.

Maximální denní dávka nesmí překročit 60 mg/kg (přitom nepřekročit 2 g).

Novorozenci narození v termínu, kojenci, batolata a děti o hmotnosti do 10 kg (přibližně do 1 roku):

Jednotlivá dávka – 7,5 mg paracetamolu/kg hmotnosti, tj. 0,75 ml roztoku/kg až 4krát denně.

Minimální interval mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny.

Maximální denní dávka nesmí překročit 30 mg/kg hmotnosti.

Nejsou k dispozici žádná údaje ohledné účinnosti a bezpečnosti u předčasně narozených dětí (viz také bod 5.2).

Závažná renální insuficience:

Pokud je paracetamol podáván pacientům se závažným renálním poškozením (clearance kreatininu \leq 30 ml/min), minimální intervaly mezi jednotlivými dávkami se prodlouží na nejméně 6 hodin (viz bod 5.2).

Dospělí s hepatocelulární insuficiencí, chronickým alkoholismem, chronickou malnutricí (nízkou rezervou jaterního glutathionu), dehydratací:

Maximální denní dávka nesmí překročit 3 g (viz bod 4.4).

Způsob podání:

Roztok paracetamolu se podává v 15-ti minutové i.v. infuzi.

Text pro 50ml a 100ml injekční lahvičky:

Použijte 0,8mm jehlu a propíchněte kolmo zátku v místě označeném tečkou.

Text pro 50ml injekční lahvičku:

Přípravek Perfalgan 10 mg/ml o obsahu 50 ml v injekční lahvičce se také může ředit 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukosy až do jedné desetiny. V tomto případě zředěný roztok použijte během hodiny po přípravě (včetně doby infuze).

Text pro 50ml a 100ml injekční lahvičky:

Jako v případě všech infuzních roztoků dodávaných v skleněných injekčních lahvičkách, je nutno pamatovat na nutnost pečlivého monitorování zejména ke konci infuze bez ohledu na cestu podání. Toto monitorování ke konci infuze se vztahuje zejména na infuze aplikované centrálně, aby se zabránilo vzduchové embolii.

4.3. Kontraindikace

PERFALGAN je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na paracetamol, propacetamolium-chlorid (pro-drug paracetamolu) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- při závažné hepatocelulární insuficienci

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Je doporučeno, jakmile je to možné, přejít na vhodnou perorální analgetickou léčbu.

Riziko předávkování se vyloučí důslednou kontrolou ostatních podávaných léků, že neobsahují paracetamol nebo propacetamol.

Dávky vyšší než doporučené mohou způsobit velmi závažné poškození jater. Klinické známky a příznaky poškození jater (včetně fulminantní hepatitidy, selhání jater, cholestatické hepatitidy, cytolytické hepatitidy) se obvykle prvně manifestují po 2 dnech podávání léku s maximem pozorovaným po 4-6 dnech. Léčba antidotem se musí zahájit co nejdříve (viz bod 4.9).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na 100 ml přípravku Perfalgan, t.zn. že je v podstatě „sodíku prostý“.

Text pro 50ml a 100ml injekční lahvičky:

Jako v případě všech infuzních roztoků dodávaných ve skleněných injekčních lahvičkách, je nutno pamatovat na nutnost pečlivého monitorování zejména ke konci infuze (viz bod 4.2).

Zvláštní opatření pro použití

Podání přípravku PERFALGAN je třeba důkladně zvážit u těchto stavů:

- hepatocelulární insuficience
- těžká renální insuficience - clearance kreatininu \leq 30 ml/min.(viz body 4.2 a 5.2)

- chronický alkoholismus
- chronická malnutrice (nízká rezerva glutathionu v játrech)
- dehydratace.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Probenecid může způsobit až dvojnásobné snížení clearance paracetamolu inhibicí jeho konjugace s kyselinou glukuronovou. Dávka paracetamolu se při souběžném podávání probenecidu musí snížit.

Salicylamid může prodloužit eliminační poločas paracetamolu.

Zvýšenou pozornost vyžaduje souběžné podání látek indukujících enzymy (viz.bod 4.9).

Souběžné použití paracetamolu (4 g denně po dobu alespoň 4 dnů) spolu s perorálními antikoagulancii může vést k mírným změnám hodnot INR. V tomto případě by během kombinované léčby a jeden týden po ukončení léčby paracetamolem mělo být prováděno zvýšené monitorování hodnot INR.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Klinické zkušenosti s intravenózním podáním paracetamolu jsou omezené. Epidemiologická data získaná během podávání terapeutických perorálních dávek paracetamolu těhotným ženám nesvědčí pro nežádoucí účinky u těhotných žen nebo poškození zdraví plodu/novorozence.

Prospektivní data neprokazují zvýšené riziko výskytu malformací ani po předávkování těhotných. Reprodukční studie u zvířat s intravenózní formou paracetamolu nebyly provedeny. Perorální podání nemělo teratogenní ani fetotoxický účinek.

Nicméně PERFALGAN v těhotenství lze použít pouze po pečlivém vyhodnocení poměru možného přínosu terapie a eventuálního rizika.V tomto případě je nutné striktně dodržovat doporučené dávkování a délku terapie.

Kojení:

Po perorálním podání paracetamol přechází v nepatrných koncentracích do mléka. U kojených dětí nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, a proto lze kojícím matkám PERFALGAN podat.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8. Nežádoucí účinky

Stejně jako u ostatních přípravků obsahujících paracetamol jsou i u přípravku PERFALGAN nežádoucí účinky vzácné (>1/10 000,<1/1000) nebo velmi vzácné (<1/10 000). Výskyt ukazuje následující tabulka:

Orgánové postižení	Vzácné >1/10000, < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000
Celkové	neklid	přecitlivělost
Kardiovaskulární	hypotenze	
Hepatobiliární	zvýšení jaterních transamináz	
Krvetvorba		trombocytopenie, leukopenie, neutropenie

Během klinických studií byly hlášeny časté nežádoucí reakce v místě vpichu injekce (bolest a pocit pálení).

Velmi vzácný je výskyt reakcí přecitlivělosti od kožních projevů typu raš nebo urtika až po anafylaktický šok. Objeví-li se, vyžadují přerušování léčby.

Byly zaznamenány případy erytému, návalů horka, pruritu a tachykardie.

4.9. Předávkování

Existuje riziko poškození jater (včetně fulminantní hepatitidy, selhání jater, cholestatické hepatitidy, cytolytické hepatitidy), zejména u starších subjektů, u malých dětí, u pacientů s postižením jater, u

chronického alkoholismu, u chronické malnutrice a u pacientů užívajících induktory jaterních enzymů. V těchto případech předávkování může skončit letálně.

Příznaky se obvykle objeví v průběhu prvních 24 hodin a zahrnují: nauzeu, zvracení, anorexii, bledost a bolesti břicha.

Předávkování - jednorázově podání 7,5 g a více paracetamolu dospělým nebo 140 mg/kg tělesné hmotnosti v jedné dávce dětem způsobí cytolyzu jaterních buněk vyúsťující v jejich kompletní a irreverzibilní nekrozu s následkem hepatocelulární insuficience, metabolické acidozy a encefalopatie, která může vést ke komatu a smrti.

Současně dochází ke zvýšení hladin jaterních transamináz (AST, ALT), laktát-dehydrogenázy a bilirubinu spolu s pozorovaným poklesem hladiny protrombinu, které se mohou objevit v intervalu 12-48 hodin od podání. Počáteční klinické známky poškození jater jsou obvykle patrné po 2 dnech a maxima dosahují po 4-6 dnech.

Neodkladná opatření:

- okamžitá hospitalizace
- před zahájením terapie odebrat co nejdříve po předávkování krev do zkumavky pro stanovení koncentrace paracetamolu v plazmě
- léčba zahrnuje podání antidota N-acetylcysteinu (NAC) i.v. nebo p.o. a to, je-li to možné, do 10 hodin. I když NAC má protektivní účinek i při podání po 10 hodinách, léčba se v těchto případech prodlužuje.
- symptomatická léčba
- jaterní testy musí být provedeny před zahájením léčby a opakovány každých 24 hodin. U většiny případů dojde k návratu jaterních transamináz k normálu v průběhu 1 až 2 týdnů včetně plné obnovy jaterní funkce. U velmi těžkých případů je někdy nutná transplantace jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika, antipyretika

ATC kód: N02BE01

Přesný mechanismus působení antipyretických a analgetických vlastností paracetamolu ještě nebyl stanoven. Může zahrnovat jak centrální, tak periferní působení.

PERFALGAN má rychlý nástup účinku za 5-10 minut po zahájení infuze. Maximální analgetický účinek je dosažen po 1 hodině od podání infuze a tento účinek přetrvává obvykle 4-6 hodin.

PERFALGAN snižuje horečku do 30 minut od začátku infuze a antipyretický efekt přetrvává nejméně 6 hodin.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí:

Absorpce:

Farmakokinetika paracetamolu je lineární až do jednotlivé dávky 2g a po opakovaném podání během 24 hodin.

Biologická dostupnost paracetamolu po infuzi 500 mg a 1g přípravku PERFALGAN je stejná jako po podání 1g a 2g propacetamolu (odpovídá 500 mg a 1 g paracetamolu). Maximální plasmatická koncentrace paracetamolu (C_{max}) na konci 15 minutové i.v. infuze 500 mg a 1 g přípravku PERFALGAN je asi 15 μ g/ml, resp. 30 μ g/ml.

Distribuce:

Distribuční objem paracetamolu je přibližně 1 l /kg.

Paracetamol se výrazně neváže na bílkoviny krevní plazmy.

Signifikantní koncentrace paracetamolu (1,5 μ g/ml) v mozkomíšním moku byly zaznamenány za 20 minut po infuzi 1 g paracetamolu.

Metabolismus:

Paracetamol se metabolizuje především v játrech dvěma hlavními metabolickými pochody - konjugací s kyselinou glukuronovou a s kyselinou sírovou. Konjugace se sírovou kyselinou je děj, který po vyšších než terapeutických dávkách paracetamolu snadno dosáhne saturace.

Malé množství (méně než 4%) je metabolizováno cytochromem P 450 na reaktivní meziproduct, imin-N-acetylbenzochinonu, který je za normálních okolností rychle detoxikován redukováním

glutathionem a poté po konjugaci s cysteinem a merkaptopurovou kyselinou vylučován močí. Během masivního předávkování vysokými dávkami paracetamolu je množství tohoto toxického metabolitu zvýšeno.

Vylučování:

Metabolity paracetamolu jsou hlavně vylučovány močí. 90 % podané dávky je vyloučeno během 24 hodin převážně jako konjugované glukuronidy (60-80%) a konjugované sulfáty (20-30%). Méně než 5% se vyloučí v nezměněné formě. Eliminační poločas je přibližně 2,7 hodiny a celková clearance je 18 l/hod.

Novorozenci, kojenci a děti:

Farmakokinetické parametry paracetamolu u kojenců a dětí jsou podobné jako u dospělých s výjimkou plasmatického poločasu, který je nepatrně kratší (1,5 - 2 hodiny) než u dospělých. U novorozenců je plasmatický poločas delší než u kojenců - asi 3,5 hodiny. Novorozenci, kojenci a děti do 10 let vylučují signifikantně méně konjugátů kyseliny glukuronové a více konjugátů kyseliny sírové než dospělí.

*Tab.: Farmakokinetické parametry podle věku (standardizovaná clearance, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$), jsou uvedeny níže.*

Věk	Hmotnost (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 týdnů PCA	3,3	5,9
3 měsíce PNA	6	8,8
6 měsíců PNA	7,5	11,1
1 rok PNA	10	13,6
2 roky PNA	12	15,6
5 let PNA	20	16,3
8 let PNA	25	16,3

* CL_{std} je populační odhad pro CL

Zvláštní skupiny populace:

Renální insuficience:

U vážného postižení ledvin (clearance kreatininu 10-30 ml/min) je eliminace paracetamolu lehce opožděna, eliminační poločas se pohybuje od 2 do 5,3 hodin. Konjugáty kyseliny glukuronové a sírové jsou eliminovány u osob s těžším renálním poškozením 3krát pomaleji než u zdravých subjektů. Proto, pokud se paracetamol podává pacientům s clearancí kreatininu ≤ 30 ml/min, je doporučováno prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami minimálně na 6 hodin. (viz bod 4.2)

Starší pacienti:

Farmakokinetika ani metabolismus paracetamolu se ve stáří nemění, a proto není nutná úprava dávek.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z předklinických dat nevyplývá žádné další dosud neznámé riziko pro podání paracetamolu kromě informací uvedených v tomto Souhrnu údajů o přípravku.

Studie lokální tolerance prováděné na potkaních a králících vykazují dobrou toleranci.

Testy prováděné na morčatech neprokázaly pozdní kontaktní alergii.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol, monohydrát cystein-hydrochloridu, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková 35%, voda na injekci.

6.2. Inkompatibility

Perfalgan nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření pro možnost mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou plně v odpovědnosti uživatele.

Text pro 50ml injekční lahvičku:

Je-li je přípravek zředěn 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukosy, také musí být použit okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, neuchovávejte jej déle než 1 hodinu (včetně doby infuze).

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Text pro 100ml vak:

Vak o obsahu 100 ml je uchováván v hliníkovém přebalu.

Po otevření přebalu musí být přípravek použit okamžitě.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Text pro 50ml a 100ml injekční lahvičky:

Zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla typu II o obsahu 50 ml a 100ml, bromobutylová zátka, hliníkový uzávěr, kryt z umělé hmoty.

Velikost balení: 12 injekčních lahviček po 50 ml nebo 12 injekčních lahviček po 100 ml.

Text pro 100ml vak:

Vak o obsahu 100 ml je vícevrstvý plastový vak (PP a polyolefin) zabalený do vzduchotěsného hliníkového přebalu.

Velikost balení: 50 vaků

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Text pro 50ml a 100ml injekční lahvičky:

Použijte 0,8mm jehlu a propíchněte kolmo zátku v místě označeném tečkou.

Před použitím se musí každá lahvička podrobit vizuální kontrole na přítomnost cizorodých částic a změnu zabarvení. Určeno pouze k jednorázovému použití. Zbytek nepoužitého roztoku zlikvidovat.

Zředěný roztok musí být vizuálně zkontrolován a nesmí se použít, pokud jsou přítomny opalescence, viditelné cizorodé částice nebo sraženina.

Text pro 100ml vak:

Mezi vakem a přebalem se může vyskytnout vlhkost jako důsledek sterilizačního procesu. Na kvalitu přípravku to však nemá vliv.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

07/306/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10.8.2005/20.7.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.4.2010