

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perfalgan 10 mg/ml, infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg paratsetamooli.

Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg paratsetamooli.

Üks 100 ml viaal sisaldab 1000 mg paratsetamooli.

INN. *Paracetamolum*

Abiained: naatriumi 0,04 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Lahus on selge ja kergelt kollakas.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Perfalgan on näidustatud mõõduka valu lühiajaliseks raviks, eriti pärast kirurgilist operatsiooni, ja palaviku lühiajaliseks raviks, kui veenisine manustamine on põhjendatud valu või palaviku ravi vajaduse tõttu ja/või kui teised manustamisviisid ei ole võimalikud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Veenisiseseks kasutamiseks.

100 ml viaal on mõeldud täiskasvanutele, noorukitele ja üle 33 kg kaaluvatele lastele.

50 ml viaal on kohandatud vastsündinutele, imikutele, väikelastele ja lastele kehakaaluga alla 33 kg.

Annustamine

Annustamine toimub vastavalt patsiendi kehakaalule (vt annustamistabel allpool)

Patsiendi kehakaal	Annus manustamisel	Maht manustamisel	Suurim Perfalgan 10 mg/ml maht manustamisel vastavalt kehakaalu ülemisele piirile (ml)**	Maksimaalne ööpäevane annus ***
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg kuni ≤33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, mitte ületades 2 g
> 33 kg kuni ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, mitte ületades 3 g

Patsiendi kehakaal	Annus manustamisel	Maht manustamisel	Suurim maht manustamisel **	Maksimaalne ööpäevane annus ***
> 50 kg koos hepatotoksilisuse riskifaktoritega	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg ilma hepatotoksilisuse riskifaktoriteta	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***Enneaegsed vastsündinud:** andmeid ohutuse ja efektiivsuse kohta kasutamisel enneaegsetel vastsündinutel ei ole (vt lõik 5.2)

**Väiksema kehakaaluga patsiendid vajavad väiksemat hulka lahust.

Minimaalne vahemik kahe annuse manustamise vahel peab olema vähemalt 4 tundi. Mitte rohkem kui 4 annust 24 tunni jooksul.

Raske neerupuudulikkusega patsientidel peab minimaalne vahemik kahe annuse manustamise vahel olema vähemalt 6 tundi.

*****Maksimaalne ööpäevane annus:** ülaltoodud tabelis on maksimaalsed annused toodud patsientidele, kes ei kasuta teisi paratsetamooli sisaldavaid ravimeid ning nende kasutamisel tuleb see arvesse võtta.

Raske neerupuudulikkus:

Paratsetamooli manustamisel raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens ≤ 30 ml/min) soovitatakse kahe annuse vahelist intervalli pikendada vähemalt 6 tunnini (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud, kellel on hepatotsellulaarne puudulikkus, krooniline alkoholism, krooniline alatoitumus (maks glutatiooni vähesed varud), dehüdratatsioon:

Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 3 g (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Annustamisvigade ärahoidmiseks olge tähelepanelik PERFALGAN'i määramisel ja manustamisel, vältige üleannustamist ja surma põhjustavat milligrammide (mg) ja milliliitrite (ml) segiajamist. Jälgige, et edastatud ja väljastatud oleks õige annus. Ravimi väljakirjutamisel lisage nii vajalik koguanus milligrammides kui ka selle maht milliliitrites.

Paratsetamooli lahust manustatakse 15-minutilise veeniinfusioonina.

Patsiendid kehakaaluga ≤ 10 kg:

- Kuna infusiooniks on vajalik vaid väike kogus ravimit, ärge manustage lastele Perfalgan'i otse pudelist.
- Manustamiseks vajaliku lahuse kogus tuleb viaalist välja tõmmata ning manustada kas lahjendamata või lahjendada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahuses (vahekorras üks kuni üheksa osa lahust) ning manustada vähemalt 15 minuti jooksul. Kasutada lahjendatud lahust kuni 1 tunni jooksul pärast valmistamist (kaasa arvatud infusiooniks kuluv aeg).
- Lapse kehakaalule vastava annuse mõõtmiseks kasutage kas 5 või 10 ml süstalt. Lahuse maht ei tohi kunagi ületada 7,5 ml ühe annuse kohta.
- Ravimi kasutamisel peab lähtuma ravimi omaduste kokkuvõttes toodud annustamisjuhistest.

Tekst 50 ml ja 100 ml viaalidele:

Lahuse väljatõmbamiseks kasutage 0,8 mm nõela ja läbistage kork täpiga märgitud kohast vertikaalselt.

Nagu kõigi klaasviaalist manustatavate infusioonilahustega, tuleb ka siin pidada meeles, et oluline on jälgida infusiooni lõpuhetke sõltumata manustamiseks valitud veenist. Eriti oluline on see õhkemboolia vältimiseks juhul, kui ravimit manustatakse infusioonina tsentraalsesse veeni.

Tekst 50 ml viaalile:

Perfalgan'i 50 ml viaali võib samuti lahjendada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahuses (vahekorras üks kuni üheksa osa lahust). Sel juhul tuleb lahjendatud lahus kasutada kuni 1 tunni jooksul pärast valmistamist (kaasa arvatud infusiooniks kuluv aeg).

4.3 Vastunäidustused

Perfalgan on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus paratsetamooli, propatsetamoolvesinikkloriidi (paratsetamooli eelravim) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- raske hepatotsellulaarne puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

VÕIMALIKU RAVIVEEA OHT

Olge hoolikas ning vältige ühikute milligramm (mg) ja milliliiter (ml) segiajamist, nende segiajamine võib põhjustada üleannustamise ja surma (vt lõik 4.2).

Sobivat suukaudset valuvaigistavat ravi soovitatakse alustada niipea, kui see manustamisviis on võimalik.

Üleannustamise vältimiseks kontrollige, kas teised manustatavad ravimid ei sisalda paratsetamooli või propatsetamooli.

Soovitusliku annuse ületamisega kaasneb väga raske maksakahjustuse oht. Maksakahjustuse kliinilised sümptomid ja nähud (sealhulgas fulminantne hepatiit, maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, tsütolüütiline hepatiit) ilmnevad esmakordselt tavaliselt kaks päeva pärast ravimi manustamist ning saavutavad maksimumi 4...6 päeva pärast. Antidooti tuleb manustada võimalikult vara (vt lõik 4.9).

Perfalgan'i naatriumisaldus on alla 1 mmol (23 mg) 100 ml lahuse kohta, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Tekst 50 ml ja 100 ml viaalidele:

Nagu kõigi klaasviaalist manustatavate infusioonilahustega, tuleb ka siin pidada meeles, et oluline on jälgida infusiooni lõpuhetke (vt lõik 4.2).

Ettevaatusabinõud

Paratsetamooli tuleb kasutada ettevaatusega järgmistel juhtudel:

- hepatotsellulaarne puudulikkus,
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2),
- krooniline alkoholism,
- krooniline alatoitumus (glutatiooni piiratud varu maksas),
- dehüdratsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

- Probenetsiid põhjustab paratsetamooli kliirensi peaaegu 2-kordset vähenemist, sest inhibeerib selle konjugatsiooni glükuroonhappega. Samaaegse probenetsiidravi korral tuleb kaaluda paratsetamooli annuse vähendamist.
- Salitsüülamiid võib pikendada paratsetamooli eliminatsiooni poolväärtusaega.

- Eriti tähelepanelik tuleb olla samaaegsel maksaensüümide aktiivsust tõstvate ravimite kasutamisel (vt lõik 4.9).
- Suukaudsete antikoagulantide samaaegne kasutamine koos paratsetamooliga (4 g päevas vähemalt 4 päeva väitel) võib põhjustada INR väärtuse vähest kõikumist. Ravimite sellisel kombineerimisel ja samuti 1 nädala jooksul pärast paratsetamooliravi lõpetamist on vajalik INR väärtuse sagedasem jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliiniline kogemus intravenoosselt manustatava paratsetamooliga on vähene. Siiski ei osuta paratsetamooli terapeutiliste annuste suukaudsel kasutamisel saadud epidemioloogilised andmed mingitele rasedust, loodet või vastsündinut ohustavatele kõrvaltoimetele.

Prospektiivsed andmed paratsetamooli üleannustanud rasedatel ei näita väärarengute ohu suurenemist. Paratsetamooli veenisisesel vormiga ei ole loomadel reproduktsiooni uuringuid läbi viidud, kuid suukaudse manustamise uuringud ei ole näidanud mingeid väärarenguid ega embrüotoksilisust. Sellegipoolest tohib Perfalgan'i manustada raseduse ajal ainult pärast loodetava kasu ja võimaliku ohu hoolikat hindamist. Sellisel juhul tuleb rangelt kinni pidada soovituslikust annustamisest ja ravi kestusest.

Imetamine

Pärast suukaudset manustamist eritub paratsetamool väikestes kogustes rinnapiima. Rinnapiimatoidul olevatel imikutel ei ole kõrvaltoimeid täheldatud. Seega tohib Perfalgan'i imetavatel naistel kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Nii nagu kõigil paratsetamooli preparaatel, esineb kõrvaltoimeid harva (> 1/10 000, < 1/1000) või väga harva (< 1/10 000) ning need on esitatud alljärgnevalt:

Organsüsteem	Harv > 1/10 000, 1 < 1000	Väga harv < 1/10 000
Üldised häired	Halb enesetunne	Ülitundlikkusreaktsioon
Kardiovaskulaarsed häired	Hüpotensioon	
Maksa häired	Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	
Trombotsüüdid/veri		Trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia

Kliinilistes uuringutes on teatatud sagedasi kõrvaltoimeid süstekohal (valu ja põletustunne).

Väga harva on registreeritud ülitundlikkusreaktsioone, mis on ulatunud tavalisest nahalööbest või urtikaariast anafülaktilise šokini, ning on nõudnud ravi lõpetamist.

Teatatud on erüteemi, nahaõhetuse, prurituse ja tahhükardia juhtudest.

4.9 Üleannustamine

Esineb maksakahjustuse oht (sealhulgas fulminantne hepatiit, maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, tsütolüütiline hepatiit), eriti eakatel inimestel, väikelastel, maksahaigusega inimestel, kroonilistel alkohoolikutel, kroonilise alatoitumusega ja maksaensüümide aktiivsust tõstvaid ravimeid kasutavatel patsientidel. Neil juhtudel võib üleannustamine põhjustada surma.

Sümptomid ilmnevad tavaliselt esimese 24 tunni jooksul ning need on järgmised: iiveldus, oksendamine, anoreksia, kahvatus, kõhuvalu.

Vähemalt 7,5 g paratsetamooli ühekordne üleannustamine täiskasvanul ja ühekordne 140 mg/kg annus lastel põhjustab maksarakkude tsütolüüsi, mis kutsub tõenäoliselt esile täieliku ja pöördumatu nekroosi, mille tagajärjeks on hepatotsellulaarne puudulikkus, metaboolne atsidoos ja entsefalopaatia, mis võivad lõppeda kooma ja surmaga. Samaaegselt võib esineda maksatransaminaaside (AST, ALT), laktaatdehüdrogenaasi ja bilirubiini aktiivsuse tõus ning protrombiini taseme langus, mis võivad ilmned 12...48 tundi pärast manustamist.

Maksakahjustuse kliinilised sümptomid ilmnevad tavaliselt kahe päeva pärast ning saavutavad maksimumi 4...6 päeva pärast.

Esmaabivõtted

- Kiire hospitaliseerimine.
- Enne ravi alustamist, võimalikult kiiresti pärast üleannustamist, võtta katseklaasi verd paratsetamoolisisalduse määramiseks plasmas.
- Ravi hulka kuulub antidoodi N-atsetüültsüsteiini (NAC) manustamine veeni või suu kaudu, võimalusel enne 10 tunni möödumist üleannustamisest. NAC võib küll teatavat kaitset pakkuda ka manustamisel pärast 10 tunni möödumist üleannustamisest, kuid sellisel juhul on vajalik pikem ravi.
- Sümptomaatiline ravi.
- Maksanäitajad tuleb määrata ravi alguses ning korrata iga 24 tunni järel. Enamasti normaliseeruvad maksa transaminaasid ühe või kahe nädala jooksul ning maksafunktsioon taastub täielikult. Väga rasketel juhtudel võib siiski vajalikuks osutuda maksa transplantatsioon.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised analgeetikumid ja antipüreetikumid.

ATC-kood: N02BE01

Paratsetamooli valuvaigistavate ja palavikku alandavate omaduste täpne mehhanism on veel ebaselge. See võib hõlmata tsentraalseid ja perifeerseid toimeid.

Pärast Perfalgan'i manustamise algust saabub valuvaigistav toime 5...10 minuti jooksul. Maksimaalne valuvaigistav toime saavutatakse 1 tunni jooksul ning see püsib tavaliselt 4...6 tundi.

Perfalgan'i palavikku alandav toime saabub 30 minuti jooksul pärast manustamise algust ning see püsib vähemalt 6 tundi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Täiskasvanud

Imendumine

Kuni 2 g paratsetamooli ühekordsel manustamisel ja pärast korduvat manustamist 24 tunni jooksul on paratsetamooli farmakokineetika lineaarne.

Paratsetamooli biosaadavus pärast 500 mg ja 1 g Perfalgan'i infusiooni on samasugune nagu pärast 1 g ja 2 g paratsetamooli infusiooni (vastab 500 mg ja 1 g paratsetamoolile). Paratsetamooli maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 500 mg ja 1 g Perfalgan'i 15-minutilise veeniinfusiooni lõpus on vastavalt 15 mikrogrammi/ml ja 30 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Paratsetamooli jaotusruumala on ligikaudu 1 l/kg.

Paratsetamool ei seonu oluliselt plasmavalkudega.

Alates 20. minutist pärast 1 g paratsetamooli infusiooni täheldati liikvoris märkimisväärsed paratsetamooli kontsentratsioonid (ligikaudu 1,5 mikrogrammi/ml).

Metabolism

Paratsetamool metaboliseeritakse peamiselt maksas. Kaks peamist metaboolset rada on konjugeerimine glükuroniidide ja sulfaatidega. Viimati mainitud rada küllastub kiiresti, kui ravimit on manustatud terapeutilisest annusest suuremas koguses. Väike osa (alla 4%) metaboliseeritakse tsütokroom P 450 vahendusel, mille tulemusena moodustub aktiivne vaheühend (N-atsetüülbensokinooniimiin), mis tavalise annustamise korral kiiresti kahjutustatakse redutseerimisel glutatiooniga ja eritatakse uriiniga konjugeerituna tsüsteiini ja merkaptopuriinhappega. Ulatusliku mürgistuse korral suureneb siiski selle toksilise metaboliidi kogus.

Eritumine

Paratsetamooli metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. 90% manustatud annusest eritub 24 tunni jooksul, peamiselt glükuroniid- (60...80%) ja sulfaatkonjugaatidena (20...30%). Alla 5% elimineerub muutumatult. Poolväärtusaeg plasmas on 2,7 tundi ning totaalne kliirens on 18 l/h.

Vastsündinud, väikelapsed ja lapsed

Väikelastel ja lastel täheldatud paratsetamooli farmakokineetilised omadused on samasugused nagu täiskasvanuil, v.a. plasma poolväärtusaeg, mis on veidi lühem (1,5...2 h). Vastsündinuil on plasma poolväärtusaeg pikem kui väikelastel – ligikaudu 3,5 tundi. Vastsündinuil, väikelastel ja kuni 10-aastastel lastel eritub paratsetamool tunduvalt vähem glükuroniid- ja rohkem sulfaatkonjugaadina kui täiskasvanuil.

*Tabel. Vanusest sõltuvad farmakokineetilised andmed (standardiseeritud kliirens, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)).*

Vanus	Kehakaal (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 nädalat PCA	3,3	5,9
3 kuud PNA	6	8,8
6 kuud PNA	7,5	11,1
1 aasta PNA	10	13,6
2 aastat PNA	12	15,6
5 aastat PNA	20	16,3
8 aastat PNA	25	16,3

* CL_{std} - kliirensi hinnanguline väärtus populatsioonis

PCA (*post conception age*) - vanus alates viljastamisest

PNA (*post natal age*) - vanus alates sünnitusest

Erinevad patsientide rühmad

Neerupuudulikkus

Raske neerukahjustuse (kreatiini kliirens 10...30 ml/min) korral on paratsetamooli eliminatsioon veidi aeglustunud ning eliminatsiooni poolväärtusaeg on 2...5,3 tundi. Raske neerukahjustusega inimestel on glükuroniid- ja sulfaatkonjugaadi eliminatsioon 3 korda aeglasem kui tervetel. Seetõttu soovitatakse paratsetamooli manustamisel raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens $\leq 30 \text{ ml/min}$) suurendada annustevahelist intervalli vähemalt 6 tunnikule (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Eakatel inimestel paratsetamooli farmakokineetika ja metabolism ei muutu. Annuse kohandamine ei ole sel populatsioonis vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised uuringud ei ole näidanud mingit erilist ohtu inimesele, peale selle informatsiooni, mis on esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte teistes osades.

Perfalgan'i lokaalse taluvuse uuringud rottide ja küülikutega näitasid head taluvust. Merisigadel ei ole tuvastatud hilist kontaktallergiat.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tsüsteiinvesinikkloriidmonohüdraat
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Vesinikkloriidhape
Mannitool
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Perfalgan'i ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Tekst 50 ml viaalile:

Lahjendamisel 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega tuleb saadud lahus kasutada samuti kohe. Kui lahust ei kasutata koheselt, on see kasutuskõlblik 1 tunni jooksul (kaasaarvatud infusiooniks kuluv aeg).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tekst 50 ml ja 100 ml viaalidele:

50 ml ja 100 ml II tüüpi läbipaistvast klaasist viaal bromobutüülkorgi ja alumiinium/plastiksulguriga.
Pakendi suurus: 12 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tekst 50 ml ja 100 ml viaalidele:

Kasutage 0,8 mm nõela ja läbistage kork täpiga märgitud kohast vertikaalselt.

Enne manustamist tuleb preparaati visuaalselt kontrollida võimalike tahkete osakeste ja värvuse muutuse osas. Ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Lahjendatud lahust tuleb visuaalselt uurida ja mitte kasutada opalestsentsi, nähtavate tahkete osakeste või sademe olemasolul.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Lövőház u. 39
1024, Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

469605

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.03.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20.10.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014