

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PERFALGAN 10 mg/ml šķīdums infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 10 mg paracetamola (paracetamolum).

Viens 50 ml flakons satur 500 mg paracetamola.

Viens 100 ml flakons satur 1000 mg paracetamola.

Palīgvielas: Nātrijs 0,04 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Šķīdums ir dzidrs un viegli dzeltenīgs.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

PERFALGAN indicēts īslaicīgi mērenu sāpju ārstēšanai, īpaši pēc operācijām, īslaicīgi drudža ārstēšanai, ja intravenoza ievadīšana klīniski ir pamatota ar akūtu nepieciešamību ārstēt sāpes vai hipertermiju un/vai citādi ievadīt nav iespējams.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

100 ml flakoni paredzēti pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 33 kg.

50 ml flakoni paredzēti iznēsātiem jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem un bērniem, kuru ķermeņa masa ir līdz 33 kg.

#### Devas

- Pusaudžiem un pieaugušajiem ar ķermeņa masu virs 50 kg:

1 g paracetamola vienā ievadīšanas reizē, proti, viens 100 ml flakons, līdz 4 reizēm dienā. Minimālais intervāls starp ievadīšanas reizēm ir 4 stundas.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 4 g.

- Bērniem ar ķermeņa masu virs 33 kg (aptuveni 11 g.v.), pusaudžiem un pieaugušajiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg:

15 mg/kg paracetamola vienā ievadīšanas reizē, proti, 1,5 ml šķīduma uz 1 kg ķermeņa masas, līdz 4 reizēm dienā.

Minimālais intervāls starp ievadīšanas reizēm ir 4 stundas.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 60 mg/kg (nepārsniedzot 3 g).

- Bērniem ar ķermeņa masu no 10 kg (aptuveni 1 g.v.) līdz 33 kg:

15 mg/kg paracetamola vienā ievadīšanas reizē, proti, 1,5 ml šķīduma uz 1 kg ķermeņa masas, līdz 4 reizes dienā.

Minimālais intervāls starp ievadīšanas reizēm ir 4 stundas.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 60 mg/kg (nepārsniedzot 2 g).

- Iznēsātiem jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem un bērniem, kuru svars ir mazāk nekā 10 kg (apmēram līdz 1 gada vecumam):

7,5 mg/kg paracetamola vienā ievadīšanas reizē, proti, 0,75 ml šķīduma uz 1 kg ķermeņa masas, līdz 4 reizēm dienā.

Minimālais intervāls starp ievadīšanas reizēm ir 4 stundas.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 30 mg/kg.

Informācija par efektivitāti un lietošanas drošību neiznēsātiem zīdaiņiem nav pieejama (skatīt arī apakšpunktu 5.2).

Smaga nieru mazspēja:

Ja paracetamolu lieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\leq$  30 ml/min), ieteicams palielināt minimālo intervālu starp ievadīšanas reizēm līdz 6 stundām (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pieaugušajiem ar hepatocelulāro mazspēju, hronisku alkoholismu, hroniskiem barošanās traucējumiem (zemas aknu glutaciona rezerves), dehidrāciju:

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 3 g (skatīt apakšpunktu 4.4).

### **Lietošanas veids**

Paracetamola šķīdumu ievada 15 minūtēs intravenozā infūzijā.

Perfalgan 50 ml flakonu var atšķaidīt ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu, attiecībā līdz 1:10. Šajā gadījumā atšķaidītais šķīdums jāizlieto stundas laikā kopš tā pagatavošanas (ieskaitot ievadīšanas laiku).

Jāatceras, ka infūziju šķīdumi, kas ir stikla flakonos, rūpīgi jāuzrauga, jo īpaši infūzijas ievadīšanas beigās, neskatoties uz to ievadīšanas ceļu. Sevišķi rūpīgi infūzijas beigās jākontrolē, ja infūziju ievada centrālā vēnā, lai izvairītos no gaisa embolijas.

### **4.3 Kontrindikācijas**

PERFALGAN ir kontrindicēts:

- ja pacientam ir paaugstināta jutība pret paracetamolu vai propacetamola hidrohlorīdu (kas ir paracetamola pirmszāles), vai kādu no palīgvielām.
- smagas hepatocelulāras mazspējas gadījumā.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **Brīdinājumi**

Ieteicams uzsākt lietot piemērotu analgētisku līdzekli iekšķīgi, tiklīdz šis ievadīšanas ceļš kļūst iespējams.

Lai izvairītos no pārdozēšanas, jāpārliecinās, ka citas vienlaikus lietotas zāles nesatur paracetamolu vai propacetamolu.

Devas, kas lielākas par ieteiktajām, saistītas ar smagu aknu bojājumu risku. Aknu bojājuma klīniski simptomi un pazīmes (ieskaitot fulminanto hepatītu, aknu darbības traucējumus, holestātisko hepatītu, citolītisko hepatītu) parasti vispirms parādās tikai pēc divām zāļu lietošanas dienām ar to maksimumu parasti pēc 4-6 dienām. Ārstēšana ar antidotu jāuzsāk cik ātri iespējams (skatīt apakšpunktu 4.9).

**Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 100 ml Perfalgan šķīduma, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".**

#### **Piesardzība lietošanā**

Paracetamolu jālieto piesardzīgi šādos gadījumos:

- hepatocelulāra mazspēja,
- smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss  $\leq 30$  mL/min) (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.2),
- hronisks alkoholisms,
- hroniski barošanās traucējumi (aknās mazas glutaciona rezerves),
- dehidratācija.

#### 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

- Probenecīds gandrīz divreiz samazina paracetamola klīrensu, jo kavē paracetamola konjugāciju ar glikuronskābi. Jādomā par paracetamola devas mazināšanu, ja to lieto vienlaikus ar probenecīdu.
- Salicilamīds var pagarināt paracetamola eliminācijas  $t_{1/2}$ .
- Jāpievērš uzmanība, vai vienlaikus netiek lietotas enzīmus inducējošas vielas (skatīt apakšpunktu 4.9).
- Lietojot paracetamolu (4 g dienā vismaz 4 dienas) vienlaicīgi ar perorāliem antikoagulantiem, var mazliet izmainīties INR rādītāji. Šādā gadījumā jāveic INR rādītāju pastiprināta kontrole gan zāļu vienlaicīgas lietošanas periodā, gan 1 nedēļu pēc tam, kad ārstēšana ar paracetamolu pārtraukta.

#### 4.6 Grūtniecība un zīdīšana

##### Grūtniecība

Paracetamola intravenozas lietošanas pieredze ir ierobežota. Tomēr paracetamola terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas epidemioloģiskie dati neuzrāda nevēlamu ietekmi uz grūtniecības norisi vai uz augļa/jaundzimušā veselību. Prospektīvi dati par grūtniecībām, kuru laikā notikušas pārdozēšanas, neparādīja malformācijas riska palielināšanos.

Reproduktīvie pētījumi ar intravenozu paracetamola lietošanu dzīvniekiem nav veikti. Tomēr pētījumi ar iekšķīgu lietošanu neparādīja malformācijas vai fetotoksisku iedarbību.

Tomēr PERFALGAN grūtniecības laikā jālieto tikai pēc rūpīgas guvuma/riska attiecības izvērtēšanas. Tādā gadījumā stingri jāievēro ieteiktās devas un lietošanas ilgums.

##### Zīdīšana

Pēc lietošanas iekšķīgi paracetamols nedaudz izdalās mātes pienā. Nav ziņots par nevēlamu ietekmi uz zīdaini. Tātad PERFALGAN var lietot mātēm zīdītājām.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Tāpat kā visiem paracetamola produktiem, blakusparādības ir reti ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) vai ļoti reti ( $<1/10000$ ), un tās raksturotas turpmākā tabulā:

Orgānu sistēma	Reti $>1/10000$ , $<1/1000$	Ļoti reti $<1/10000$
Vispārēji	Savārgums	Paaugstināta jutība
Kardiovaskulāri	Hipotensija	
Aknas	Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās	
Trombocīti/asinis		Trombocitopēnija, leukopēnija, neitropēnija

Ļoti reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot vienkārši ādas izsitumus un nātreni, līdz pat anafilaktiskam šokam. Šajos gadījumos nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Ir ziņots par eritēmas, piesarkuma, niezes un tahikardijas gadījumiem.

## 4.9 Pārdozēšana

Ir aknu bojājumu (tai skaitā fulminantā hepatīta, aknu darbības traucējumu, holestātiskā hepatīta, citolītiskā hepatīta) risks, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem, jaunāka vecuma bērniem, pacientiem ar aknu slimībām, hroniska alkoholisma gadījumos, pacientiem ar hroniskiem barošanās traucējumiem un tiem, kas saņem enzīmu induktorus. Šajos gadījumos pārdozēšana var būt fatāla.

- Simptomi parasti parādās 24 stundu laikā, tostarp ir slikta dūša, vemšana, anoreksija, bālums, sāpes vēderā. Pārdozējot ar 7,5 g paracetamola vai vairāk vienā reizē pieaugušiem un ar 140 mg/kg ķermeņa masas vienā reizē bērniem, rodas hepātiska citolīze un varbūtēja pilnīga un neatgriezeniska nekroze, kam sekas ir hepatocelulāra mazspēja, metaboliska acidoze un encefalopātija, kas var novest līdz komai un nāvei. Vienlaikus ar aknu transamināžu (ASAT, ALAT), laktātdehidrogenāzes un bilirubīna paaugstināšanos novēro protrombīna līmeņa pazemināšanos, tas var parādīties 12 - 48 stundās pēc ievadīšanas. Klīniski aknu bojājuma simptomi parasti kļūst redzami pēc 2 dienām un sasniedz maksimumu pēc 4 - 6 dienām.

### Neatliekamās palīdzības pasākumi

- Nekavējoša hospitalizācija.
- Pirms terapijas uzsākšanas, cik ātri vien iespējams pēc pārdozēšanas, jāpaņem asinis, lai noteiktu paracetamolu plazmā.
- Ārstēšanā ietilpst antidota N-acetilcisteīna (NAC) ievadīšana i.v. vai iekšķīgi, ja iespējams, kamēr nav pagājušas 10 stundas. Tomēr NAC var sniegt zināmu aizsardzību arī pēc 10 stundām, bet tādos gadījumos jāsniedz ilgstoša ārstēšana.
- Simptomātiska terapija.
- Aknu analīzes jāveic ārstēšanas sākumā un atkārtoti ik pēc 24 stundām. Lielākoties aknu transamināzes normalizējas vienas vai divu nedēļu laikā ar aknu funkcijas pilnīgu atjaunošanos. Tomēr ļoti smagos gadījumos nepieciešama aknu transplantācija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: CITI ANALGĒTISKIE UN PRETDRUDŽA LĪDZEKĻI  
ATĶ kods: N02BE01

Paracetamola analgētisko un pretdrudža īpašību precīzs mehānisms vēl nav noskaidrots; tā varētu būt centrāla un perifēriska darbība.

PERFALGAN sāpes remdējošā darbība parādās 5 - 10 minūšu laikā pēc ievadīšanas sākuma. Maksimālais analgētiskais efekts iestājas stundas laikā, un parasti tas ilgst 4 - 6 stundas.

PERFALGAN antipirētiskais efekts iestājas 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas sākuma un ilgst vismaz 6 stundas.

### 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

#### Pieaugušiem

##### Absorbcija

Paracetamola farmakokinētika ir lineāra līdz 2 g robežai pēc vienas devas un pēc atkārtotām devām 24 stundu periodā.

Paracetamola biopieejamība pēc 500 mg un 1 g PERFALGAN infūzijas ir līdzīga tai, ko novēro atbilstoši pēc 1 g un 2 g propacetamola infūzijas (kas atbilst 500 mg un 1 g paracetamola).

Paracetamola maksimālā koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>), ko novēro 500 mg PERFALGAN 15 minūšu ilgas infūzijas beigās, ir aptuveni 15 µg/ml, un pēc 1 g tādas infūzijas tā ir 30 µg/ml.

### Izkliede

Paracetamola izplatīšanās tilpums ir aptuveni 1 l/kg.

Paracetamols netiek lielā mērā saistīts ar plazmas proteīniem.

Pēc 1 g paracetamola infūzijas ievērojama paracetamola koncentrācija (apmēram 1,5 µg/ml) tika konstatēta cerebrospinālā šķidrumā vēl pēc divdesmitās minūtes pēc infūzijas beigām.

### Metabolisms

Paracetamols tiek metabolizēts galvenokārt aknās divos galvenajos metabolisma ceļos: konjugācija ar glikuronskābi un konjugācija ar sērskābi. Pēdējais ceļš ir ātri piesātināms ar devām, kas pārsniedz terapeitiskās. Maza daļa (mazāk par 4%) tiek metabolizēta ar citohromu P450 par reaģējošu starpproduktu (N-acetil benzokvinona imīns), kurš normālos lietošanas apstākļos tiek ātri atindēts ar reducēto glutationu un tiek eliminēts ar urīnu pēc konjugācijas ar cisteīnu un merkaptūrskābi. Taču masīvas pārdozēšanas apstākļos šī toksiskā metabolīta daudzums ir palielināts.

### Eliminācija

Paracetamola metabolīti galvenokārt tiek izvadīti ar urīnu. 90% ievadītās devas izdalās 24 stundu laikā galvenokārt glikuronīda (60-80%) un sulfāta (20-30%) konjugātu veidā. Mazāk kā 5% tiek eliminēti nepārrmainīti. Plazmas eliminācijas pusperiods ir 2,7 stundas un kopējais klīrenss no organisma ir 18 l/st.

### Jaundzimušie, zīdaiņi un bērni

Paracetamola farmakokinētikas parametri jaundzimušajiem un bērniem ir līdzīgi tiem, ko novēro pieaugušajiem, izņemot plazmas eliminācijas pusperiodu, kas ir nedaudz mazāks (1,5 - 2 st.) kā pieaugušajiem. Jaundzimušajiem plazmas eliminācijas pusperiods ir garāks nekā zīdaiņiem, proti, apmēram 3,5 stundas. Jaundzimušie, zīdaiņi un bērni līdz 10 g.v. izdala ievērojami mazāk glikuronīda un vairāk sulfāta konjugātus kā pieaugušie. Paracetamola un tā metabolītu kopējais izdalītais daudzums ir vienāds visās vecuma grupās.

*Tabula. Ar vecumu saistītās farmakokinētiskās vērtības (standartizētais klīrenss, \*CL<sub>std</sub>/F<sub>oral</sub> (l.h<sup>-1</sup> 70 kg<sup>-1</sup>) atspoguļotas zemāk.*

Vecums	Svars (kg)	CL <sub>std</sub> /F <sub>oral</sub> (l.h <sup>-1</sup> 70 kg <sup>-1</sup> )
40 nedēļas PCA	3.3	5.9
3 mēnešus PNA	6	8.8
6 mēnešus PNA	7.5	11.1
1 gads PNA	10	13.6
2 gadi PNA	12	15.6
5 gadi PNA	20	16.3
8 gadi PNA	25	16.3

\*CL<sub>std</sub> ir pieņemtā klīrensa vērtība populācijā  
 ((PCA) Postconception Age - vecums pēc apaugļošanās)  
 ((PNA) Postnatal Age - vecums pēc piedzimšanas)

*Īpašās populācijās*

### Nieru mazspēja

Smagas nieru mazspējas gadījumos (kreatinīna klīrenss 10-30 ml/min), paracetamola eliminācija ir nedaudz aizkavēta, ar eliminācijas pusperiodu 2 – 5,3 stundas. Glikuronīda un sulfāta konjugātu eliminācija cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ir trīsreiz lēnāka kā veseliem. Tāpēc, paracetamolu dodot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min), ieteicams palielināt minimālo intervālu starp ievadīšanas reizēm līdz 6 stundām (skatīt apakšpunktu 4.2. „Devas un lietošanas veids”).

### Vecāka gadagājuma cilvēki

Paracetamola farmakokinētika un metabolisms vecāka gadagājuma cilvēkiem nav atšķirīgs. Devas piemērošana šajā populācijā nav nepieciešama.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Preklīniskie dati neatklāj īpašas briesmas cilvēkam, izņemot to, kas minēts informācijā zāļu apraksta citās sadaļās.

PERFALGAN lokālās panesamības pētījumi ar žurkām un trušiem parādīja labu panesamību. Pētījumi ar jūrascūciņām neatklāja vēlīno kontakta hipersensitivitāti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Cisteīna hidrohlorīda monohidrāts,  
dinātrija fosfāta dihidrāts,  
sālsskābe,  
mannitols,  
nātrija hidroksīds,  
ūdens injekcijām.

### **6.2 Nesaderība**

PERFALGAN nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atverot netiek pieļauts mikrobiskas inficēšanas risks, preparātu jālieto nekavējoties. Ja PERFALGAN netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Ja Perfalgan ir atšķaidīts ar 0,9% nātrija hlorīdu vai 5% glikozi, šķīdums jālieto nekavējoties. Ja tomēr šķīdums netiek lietots nekavējoties, neuzglabāt to ilgāk kā vienu stundu (ieskaitot ievadīšanas laiku).

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

50 un 100 ml II tipa caurspīdīga stikla flakoni ar brombutila korķi un alumīnija/plastikāta valcētu vāciņu.

Iepakojums: 12 flakoni iepakojumā.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai preparātā nav redzamas kādas daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto šķīdumu iznīcināt.

Atšķaidīts šķīdums vizuāli jāpārbauda un to nedrīkst lietot, ja tas ir lāsmojošs jeb pērļbaltā krāsā, ir redzamas kādas daļiņas vai nogulsnes.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Lövőház u. 39  
1024, Budapest  
Ungārija

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

500 mg/50 ml: 05-0224  
1000 mg/100 ml: 05-0223

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

20.07.2005 / 19.12.2006

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

08/2008