

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PERFALGAN 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 10 mg parasetamolia.

Yksi 50 ml:n infuusiopullo sisältää 500 mg parasetamolia.

Yksi 100 ml:n infuusiopullo sisältää 1 000 mg parasetamolia.

Yksi 100 ml:n pussi sisältää 1 000 mg parasetamolia.

Apuaineet: natrium 0,04 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja hiukan kellertävä neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perfalgan on tarkoitettu kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon, etenkin leikkauksen jälkeen, ja kuumeen lyhytaikaiseen hoitoon, kun laskimoon anto on kliinisesti perusteltua kivun tai kuumeen hoitamiseksi kiireellisesti ja/tai kun muiden antoreittien käyttö ei ole mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoon.

100 ml:n infuusiopullo tai 100 ml:n pussi on tarkoitettu vain aikuisten, nuorten ja yli 33 kg painavien lasten hoitoon.

50 ml:n infuusiopullo on tarkoitettu vain täysiaikaisten vastasyntyneiden, imeväisikäisten, leikki-ikäisten ja alle 33 kg painavien lasten hoitoon.

Annostus:

Yli 50 kg painavat nuoret ja aikuiset:

1 g parasetamolia antokertaa kohti eli yksi 100 ml infuusiopullo tai 100 ml pussi, enintään neljä kertaa vuorokaudessa.

Antokertojen välin on oltava vähintään 4 tuntia. Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 4 g.

Yli 33 kg painavat lapset (noin 11-vuotiaat), alle 50 kg painavat nuoret ja aikuiset:

15 mg/kg parasetamolia antokertaa kohti eli 1,5 ml infuusionestettä painokiloa kohti, enintään neljä kertaa vuorokaudessa. Antokertojen välin on oltava vähintään 4 tuntia. Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 60 mg/kg (ei kuitenkaan yli 3 g).

Yli 10 kg (noin 1-vuotiaat), mutta alle 33 kg painavat lapset:

15 mg/kg parasetamolia antokertaa kohti eli 1,5 ml infuusionestettä painokiloa kohti, enintään neljä kertaa vuorokaudessa. Antokertojen välin on oltava vähintään 4 tuntia. Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 60 mg/kg (ei kuitenkaan yli 2 g).

Täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväisikäiset, leikki-ikäiset ja muut alle 10 kg painavat lapset (noin 1-vuotiaat):

7,5 mg/kg parasetamolia antokertaa kohti, eli 0,75 ml infuusionestettä painokiloa kohti, enintään neljä kertaa vuorokaudessa. Antokertojen välin on oltava vähintään 4 tuntia. Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 30 mg/kg.

Tietoja valmisteen turvallisuudesta ja tehosta vastasyntyneiden keskosten hoidossa ei ole (ks. myös kohta 5.2).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta:

Kun parasetamolia annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), on suositeltavaa pidentää antoväli vähintään 6 tuntiin (ks. kohta 5.2).

Hepatosellulaarista maksan vajaatoimintaa, kroonista alkoholismia, kroonista aliravitsemusta (maksan alhainen glutationivarasto) ja nestehukkaa sairastavat aikuiset potilaat:

Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 3 g (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Parasetamoli-infuusioneste annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

50 ml:n ja 100 ml:n infuusiopulloja koskeva teksti:

Käytä 0,8 mm neulaa ja lävistä tulppa pystysuoraan merkitystä kohdasta.

50 ml:n infuusiopulloa koskeva teksti:

50 ml:n Perfalgan-infuusiopullon sisältö voidaan laimentaa 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukosiliuoksella enintään 1/10 pitoisuuteen. Laimennettu liuos on käytettävä tunnin kuluessa sen valmistamisesta (infuusioaika mukaan luettuna).

50 ml:n ja 100 ml:n infuusiopulloja koskeva teksti: Kuten kaikkia lasipulloissa olevia infuusioliuoksia annettaessa, infuusiota on valvottava tarkoin varsinkin sen loppuvaiheessa antoreitistä riippumatta.

Huolellinen valvonta infuusion loppuvaiheessa koskee erityisesti keskuslaskimoon annettavia infuusioita, ilmaembolian välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

PERFALGAN on vasta-aiheinen:

- potilaat, jotka ovat yliherkkiä parasetamolille tai propasetamolihydrokloridille (parasetamolin aihiolääke) tai jollekin apuaineelle
- potilaat, joilla on vaikea hepatosellulaarinen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

On suositeltavaa käyttää sopivaa suun kautta otettavaa kipulääkitystä heti, kun tämä antoreitti on mahdollinen.

Tarkista yliannosriskin välttämiseksi, etteivät muut samanaikaisesti käytetyt lääkkeet sisällä joko parasetamolia tai propasetamolia.

Suositusannosta suurempien annosten käyttöön liittyy hyvin vakavan maksavaurion riski.

Maksavaurion oireet ja merkit (kuten äkillinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyysinen hepatiitti) ilmaantuvat yleensä kahden vuorokauden kuluttua lääkkeen annosta

ja ovat suurimmillaan 4–6 vuorokauden kuluttua. Vastalääke tulee antaa ensi tilassa (ks. kohta 4.9).

Valmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 100 ml:ssa Perfalgania, eli käytännössä natriumin määrä on merkityksetön.

50 ml:n ja 100 ml:n infuusiopulloja koskeva teksti:

Kuten kaikkia lasipulloissa olevia infuusioliuoksia annettaessa, infuusiota on valvottava tarkoin varsinkin sen loppuvaiheessa (ks. kohta 4.2).

Käyttöön liittyvät varoimet

Parasetamolin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

1. hepatosellulaarinen vajaatoiminta
2. vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
3. krooninen alkoholismi
4. krooninen aliravitsemus (vähän maksan glutationeja)
5. kuivuminen

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- Probenesidi aiheuttaa parasetamolin puhdistumassa lähes 2-kertaisen pienenemisen estämällä sen konjugoitumisen glukuronihapon kanssa. Parasetamoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään samanaikaisesti probenesidin kanssa.
- Salisyylimidi voi pidentää parasetamolin eliminaation puoliintumisaikaa.
- Entsyymejä indusoivien aineiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.9).
- Parasetamolin (4 g/vrk vähintään 4 vrk ajan) ja suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vähäisiä INR-arvojen muutoksia. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja on seurattava normaalia tiheämmin yhteiskäytön aikana ja vielä 1 viikon ajan parasetamolihoidon päättymisen jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Parasetamolin annosta laskimoon on rajoitetusti kliinisiä kokemuksia. Epidemiologiset tiedot parasetamolin käytöstä hoitoannoksina suun kautta eivät kuitenkaan viittaa siihen, että se vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen.

Prospektiiviset tiedot raskauksista, joiden aikana on tapahtunut yliannostus, eivät osoittaneet epämuodostumariskin lisääntyvän.

Laskimoon annettavaa parasetamolialia koskevia lisääntymistutkimuksia ei ole tehty eläimillä. Suun kautta annettavalla parasetamolilla tehdyissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu epämuodostumia eikä sikiötoksisia vaikutuksia.

PERFALGANia tulee kuitenkin käyttää raskauden aikana vasta, kun hyödyt ja riskit on huolellisesti arvioitu. Tässä tapauksessa annostuksesta ja käytön kestosta annettuja suosituksia on noudatettava tarkoin.

Imetys

Suun kautta otettuna parasetamolialia erittyy äidinmaitoon pieniä määriä. Imeväisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu. Imettävät äidit voivat siis käyttää PERFALGANia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten kaikilla parasetamolivalmisteilla, haittavaikutukset ovat harvinaisia (>1/10 000, <1/1 000) tai erittäin harvinaisia (<1/10 000), ne määritellään seuraavassa:

Elinjärjestelmä	Harvinainen >1/10 000, <1/1 000	Erittäin harvinainen <1/10 000
Yleiset	Pahoinvointi	Yliherkkyysoireet
Kardiovaskulaariset	Hypotensio	
Maksa	Suurentunut maksan transaminaasipitoisuus	
Trombosyytit/veri		Trombosytopenia, Leukopenia, Neutropenia

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yleisiä haittavaikutuksia pistokohdassa (kipua ja polttavaa tunnetta).

Erittäin harvinaisia yliherkkyysoireita tavallisesta ihottumasta tai urtikariasta anafylaktiseen sokkiin on ilmoitettu, ja ne vaativat hoidon lopettamista.

On raportoitu tapauksia, joissa on esiintynyt eryteemaa, punoitusta (flushing), kutinaa ja takykardiaa.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyy maksavaurion vaara (kuten äkillinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, kolestaattinen hepatiitti, sytolyysinen hepatiitti), erityisesti vanhuksilla, pikkulapsilla ja potilailla, joilla on maksasairaus sekä kroonisesta alkoholismista tai kroonisesta aliravitsemustilasta kärsivillä potilailla ja entsyymi-induktoreita saavilla potilailla. Näissä tapauksissa yliannos voi johtaa kuolemaan.

Oireet ilmenevät yleensä ensimmäisen vuorokauden aikana ja niihin kuuluvat: pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kalpeus ja vatsakipu.

Yliannostus, aikuisilla yli 7,5 g parasetamolia kerta-annoksena tai lapsilla 140 mg painokiloa kohti kerta-annoksena aiheuttaa maksasolujen hajoamista, joka voi johtaa täydelliseen ja korjautumattomaan nekroosiin, ja sen seurauksena maksasolujen vajaatoimintaan, metaboliseen asidoosiin ja enkefalopatiaan, joka voi johtaa koomaan ja kuolemaan. Samanaikaisesti on todettu maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) sekä laktaattidehydrogenaasi- ja bilirubiiniarvojen suurenemista ja protrombiiniarvon pienenemistä, joka voi ilmentyä 12–48 tunnin kuluttua annoksesta.

Maksavaurion kliiniset oireet ovat yleensä havaittavissa kahden vuorokauden kuluttua, ja ne ovat enimmillään 4–6 vuorokauden kuluttua.

Ensiaputoimenpiteet

- Potilas on toimitettava välittömästi sairaalaan.
- Ennen hoidon aloittamista otetaan putkellinen verta plasman parasetamolipitoisuuden määrittämiseksi mahdollisimman pian yliannoksen ottamisen jälkeen.
- Hoitoon kuuluu vastalääkkeen, N-asetyylikysteiniin (NAC), antaminen laskimoon tai suun kautta, jos mahdollista, ennen kuin 10 tuntia on kulunut. NAC voi kuitenkin suojata jonkin verran vaikka 10 tuntia olisi jo kulunut, mutta tällöin hoitoa pitkitetään.
- Oireenmukainen hoito.
- Maksakokeet on tehtävä hoidon alussa ja toistettava vuorokauden välein. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasit palautuvat normaaleiksi viikon tai kahden kuluessa, ja

maksan toiminta palautuu ennalleen. Erittäin vaikeissa tapauksissa maksansiirto voi kuitenkin olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BE01

Parasetamolin täsmällistä analgeettista ja antipyreettistä mekanismia ei ole vielä selvitetty; siihen voi liittyä sekä keskushermostollisia että ääreisvaikutuksia.

Kipu alkaa lievittyä 5–10 minuutin kuluessa PERFALGAN-valmisteen annon aloittamisesta. Kipua lievittävä vaikutus saavuttaa huippunsa tunnin kuluttua ja vaikutus kestää yleensä 4–6 tuntia.

PERFALGAN alentaa kuumetta 30 minuutin kuluessa annon aloittamisesta, ja kuumetta alentava vaikutus kestää vähintään 6 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuiset:

Imeytyminen:

Parasetamolin farmakokinetiikka on lineaarinen kerta-annoksen jälkeen 2 grammaan asti ja toistuvan annon jälkeen 24 tunnin ajan.

Parasetamolin biologinen hyötyosuus 500 mg:n ja 1 g:n PERFALGAN-infuusion jälkeen on samankaltainen kuin 1 g:n ja 2 g:n propasetamoli-infuusion (vastaa 500 mg ja 1 g parasetamolia) jälkeen. Parasetamolin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) 15 minuuttia kestävä laskimoinfuusion lopussa on noin 15 mikrog/ml annettaessa 500 mg PERFALGAN-valmistetta ja noin 30 mikrog/ml annettaessa 1 g PERFALGAN-valmistetta.

Jakautuminen:

Parasetamolin jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

Parasetamoli ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Aivo-selkäydinnesteestä mitattiin merkitseviä parasetamolipitoisuuksia (noin 1,5 mikrog/ml) 20 minuutin kuluttua 1 g:n parasetamoli-infusiosta.

Metabolia:

Parasetamoli metaboloituu suurimmaksi osaksi maksassa pääasiassa kahta reittiä: glukuronihappokonjugaation ja rikkihappokonjugaation kautta. Jälkimmäinen reitti kyllästyy nopeasti, jos käytetään hoitoannosta suurempia annoksia. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä reaktiiviseksi välituotteeksi (N-asetyylibentsokinoni-imiini), jonka pelkistynyt glutationi detoksifioi nopeasti normaaleissa käyttöolosuhteissa ja joka eliminoituu virtsaan konjugoiduttuaan kysteiinin ja merkaptuurihapon kanssa. Massiivinen yliannos kuitenkin lisää tämän toksisen metaboliitin määrää.

Eliminaatio:

Parasetamolin metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. 90 % annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa, pääasiassa glukuronidi- (60–80 %) ja sulfaattikonjugaatteina (20–30 %). Alle 5 % eliminoituu muuttumattomana. Puoliintumisaika plasmassa on 2,7 tuntia ja kokonaispuhdistuma on 18 l/h.

Vastasyntyneet, imeväiset ja lapset:

Parasetamolin farmakokineettiset parametrit ovat imeväisillä ja lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla lukuun ottamatta puoliintumisaikaa plasmassa, joka on hieman lyhyempi (1,5–2 tuntia) kuin aikuisilla.

Vastasyntyneillä puoliintumisaika plasmassa on pitempi kuin imeväisillä, eli noin 3,5 tuntia. Erittyvien glukuronidikonjugaattien määrä on vastasyntyneillä, imeväisillä ja enintään 10-vuotiailla lapsilla merkittävästi pienempi ja sulfaattikonjugaattien määrä suurempi kuin aikuisilla.

*Taulukko. Taulukossa esitetään iän mukaiset farmakokineettiset arvot (standardoitu puhdistuma, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)).*

<i>Ikä</i>	<i>Paino (kg)</i>	<i>CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)</i>
<i>40 viikkoa (PCA)</i>	<i>3,3</i>	<i>5,9</i>
<i>3 kk (PNA)</i>	<i>6</i>	<i>8,8</i>
<i>6 kk (PNA)</i>	<i>7,5</i>	<i>11,1</i>
<i>1 vuosi (PNA)</i>	<i>10</i>	<i>13,6</i>
<i>2 vuotta (PNA)</i>	<i>12</i>	<i>15,6</i>
<i>5 vuotta (PNA)</i>	<i>20</i>	<i>16,3</i>
<i>8 vuotta (PNA)</i>	<i>25</i>	<i>16,3</i>

* CL_{std} on perusjoukosta laskettu puhdistuman (CL) estimaatti.

PCA = postconceptional age

PNA = postnatal age

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoiminta:

Parasetamolin eliminoituminen viivästyy hieman vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min), ja eliminaation puoliintumisaika on 2–5,3 tuntia. Glukuronidi- ja sulfaattikonjugaattien eliminaationopeus on 3 kertaa hitaampi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Siksi on suositeltavaa pidentää antoväli vähintään 6 tuntiin annettaessa parasetamolia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Vanhukset:

Parasetamolin farmakokinetiikka ja metabolia eivät muutu vanhuksilla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä ryhmässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisistä tiedoista ei ilmene toisaalla valmisteyhteenvedossa mainittujen haittojen lisäksi muita ihmiseen kohdistuvia haittoja.

Rotalla ja kaniinilla tehdyissä tutkimuksissa PERFALGANin paikallinen siedettävyys osoittautui hyväksi. Viivästyneen kosketusallergian puuttuminen testattiin marsuilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kysteiinihydrokloridimonohydraatti

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Kloorivetyhappo

Mannitoli

Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

PERFALGAN-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

50 ml:n infuusiopulloa koskeva teksti:

Jos valmiste laimennetaan 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella, liuos tulee käyttää heti. Ellei liuosta kuitenkaan käytetä heti, sitä saa säilyttää enintään 1 tunnin (infuusioaika mukaan luettuna).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

100 ml:n pussia koskeva teksti: Säilytä 100 ml:n pussi alumiinisessa ulkopakkauksessa. Pakkauksen avaamisen jälkeen tuote pitää käyttää välittömästi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 ml:n ja 100 ml:n infuusiopulloja koskeva teksti:

Tyyppin II väritön lasinen 50 ml:n ja 100 ml:n infuusiopullo, jossa bromobutyyliulppa ja alumiininen/muovinen Flip-Off-korkki.

Pakkauksessa on 12 infuusiopulloa.

100 ml:n pussia koskeva teksti:

100 ml:n pussi on monikerroksinen muovinen pussi (PP ja polyolefiini) ja se on pakattu hapenkestävään alumiiniseen ulkopakkaukseen.

Pakkauskoko: 50 pussia pahvipakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

50 ml:n ja 100 ml:n infuusiopulloja koskeva teksti:

Käytä 0,8 mm neulaa ja lävistä tulppa pystysuoraan merkitystä kohdasta.

Ennen antamista on tarkistettava silmämääräisesti, ettei valmisteessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäänyt infuusioneste tulee hävittää.

Laimennettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai jos siinä on näkyviä hiukkasia tai sakkaa.

100 ml:n pussia koskeva teksti: Pussin ja ulkopakkauksen välissä voi olla kosteutta johtuen sterilisoinnista. Tällä ei ole vaikutusta liuoksen laatuun.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 15 200
SE 167 15 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16778

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2002/7.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.5.2010