

PARACETAMOL ACTAVIS 10 mg/ml solution for infusion
ПАРАЦЕТАМОЛ АКТАВИС 10 mg/ml инфузионен разтвор

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PARACETAMOL ACTAVIS 10 mg/ml solution for infusion
 ПАРАЦЕТАМОЛ АКТАВИС 10 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 10 mg парацетамол.
 Един флакон от 100 ml съдържа 1000 mg парацетамол.
 Помощни вещества: натрий 0,04 mg/ml
 За пълния списък с помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за вливане.
 Разтворът е бистър, слабо жълтеникав и без частици.
 рН 5,5
 Осмоларитет 295 mOsm/l

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- краткосрочно лечение на умерена болка, особено след хирургични интервенции
- краткосрочно лечение на висока температура,

когато венозното приложение е клинично оправдано, поради спешна нужда от лечение на болка или хипертермия и/или когато не са възможни други пътища на приложение.

4.2 Дозировка и начина на употреба

За венозна употреба.

Преди приложение, продуктът трябва да се огледа за наличие на частици и промяна в цвета. Съдържанието на един флакон е само за еднократна употреба.

Дозировка:

Юноши и възрастни с телесно тегло над 50 kg:

1000 mg Paracetamol на прием, до четири пъти дневно.
 Минималният интервал между всеки прием трябва да бъде 4 часа.
 Максималната дневна доза не трябва да надхвърля **4000 mg**.

При възрастни с чернодробна недостатъчност, хроничен алкохолизъм, системно недохранване (ниски резерви на чернодробен глутатион), дехидратация:
 Максималната дневна доза не трябва да надхвърля **3000 mg** (вижте раздел 4.4).

Деца с телесно тегло над 33 kg (приблизително 11-годишна възраст), юноши и възрастни с телесно тегло под 50 kg:

15 mg/kg Paracetamol на прием; или 1,5 ml разтвор на kg до четири пъти дневно. Минималният интервал между всеки прием трябва да бъде 4 часа. Максималната дневна доза не трябва да надхвърля 60 mg/kg (без да надхвърля **2000 mg**).
Доносени новородени, кърмачета и деца с телесно тегло под 10 kg (приблизително 1-годишна възраст):

7,5 mg/kg Paracetamol на прием; или 0,75 ml разтвор на kg до четири пъти дневно. Минималният интервал между всеки прием трябва да бъде 4 часа. Максималната дневна доза не трябва да надхвърля 30 mg/kg (без да надхвърля **2000 mg**).

Няма данни за безопасност и ефикасност при недоносени деца (вижте раздел 5.2).

Тежка бъбречна недостатъчност: за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) се препоръчва намаляване на дозата и увеличаване на минималния интервал между всеки прием на 6 часа (вижте раздел 5.2). Да се обърне внимание на дозата и при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Метод на приложение:

Разтворът парацетамол се прилага под формата на 15-минутна венозна инфузия.

За бебета и деца, Парацетамол Актавис може да се разрежда до една десета в 9 mg/ml натриев хлорид (0,9%) или **50 mg/ml глюкоза (5%)**. В такъв случай, приготвеният разреден разтвор трябва да се приеме до 15 минути. Разреденият разтвор е стабилен на стайна температура за 1 час след приготвянето му (вкл. времето за вливане).

Както при всички разтвори за вливане в стъклени флакони, в края на инфузията трябва да се следи внимателно за наличие на мехурчета, за да се избегне въздушна емболия. Това се отнася особено за инфузии в централен венозен път.

4.3 Противопоказания

Парацетамол Актавис е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към парацетамол или към пропацетамол хидрохлорид (предлекарство на парацетамол) или към някое от помощните вещества
- в случаите на тежка чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Не се препоръчва продължителната и честа употреба. Препоръчва се приемането на подходящ аналгетик през устата, веднага щом този път на приемане е възможен.

За да се избегне риска от предозиране, останалите приемани лекарства не трябва да съдържат парацетамол или пропацетамол.

Дози, по-високи от препоръчаните, водят до риск от сериозно увреждане на черния дроб. Клиничните признаци и симптоми на чернодробно увреждане се установяват обикновено най-малко два дни и до 4-6 дни след приема. В такъв случай, веднага трябва да се премине към лечение с антидот (вижте раздел 4.9).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий (1 mmol) на 100 ml, което на практика означава "без натрий".

Предпазни мерки

Парацетамол трябва да се използва внимателно при случаи на:

- чернодробна недостатъчност
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) (вижте раздел 4.2 и 5.2)
- хроничен алкохолизъм
- системно недохранване (ниски резерви на чернодробен глутатион)
- дехидратация.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

- Пробенецид води до почти двукратно намаляване клирънса на парацетамол, потискайки свързването му с глюкуронова киселина. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на парацетамол, ако се използва заедно с пробенецид.
- Салициламид може да удължи елиминационния полуживот на парацетамол.
- Трябва да се има предвид лекарственото взаимодействие при едновременно приемане на ензимни индуктори (вижте раздел 4.9).
- Едновременната употреба на парацетамол (4 g дневно за поне 4 дни) с перорални антикоагуланти може да доведе до леки отклонения в стойностите на INR. В такъв случай, трябва да се следи INR по време на приема на двата лекарствени продукта, както и 1 седмица след спиране на лечението с парацетамол.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Клиничният опит от венозно приложение на парацетамол е ограничен. Въпреки това, епидемиологичните данни от употребата на перорални терапевтични дози парацетамол не показват нежелани ефекти при бременност или върху състоянието на плода/новороденото.

Проспективни данни за предозиране при бременни не показват увеличаване на риска от малформации.

Не са провеждани изпитвания върху репродукцията с интравенозна форма на парацетамол при животни. Все пак, изпитвания с перорална форма не са показали малформации или фетотоксични ефекти.

Въпреки това, Парацетамол Актавис трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза-риск. В този случай, трябва да се спазва препоръчаната дозировка и продължителност на терапията.

Кърмене

След перорален прием, парацетамол се екскретира в млякото в малки количества. Не са установени нежелани реакции при кърмачета. Следователно, Парацетамол Актавис може да се използва при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Парацетамол не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във всяка група, нежеланите реакции са изброени по реда на намаляване на тежестта.

Както при всички продукти, съдържащи парацетамол, нежеланите лекарствени реакции са редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$) или много редки ($\leq 1/10\ 000$). Те са описани по-долу:

Орган/Система	Редки (>1/10,000 до <1/1,000)	Много редки (<1/10,000)
Заболвания на кръвта и лимфната система:		Тромбоцитопения, левкопения, неутропения
Сърдечни нарушения:	хипотония	
Чернодробно-жлъчни смущения:	Повишени нива на чернодробните трансаминази	
Промени в общото състояние и на мястото на приложение	Неразположение	Реакция на свръхчувствителност

Установени са много редки случаи на реакции на свръхчувствителност, вариращи от обикновен кожен обрив или уртикария до анафилактичен шок, които налагат прекратяване на лечението.

Установени са случаи на еритема, обрив и тахикардия.

4.9 Предозиране

Има риск от увреждане на черния дроб (включително фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, цитолитичен хепатит) особено при възрастни пациенти, малки деца, пациенти с чернодробни заболявания, при алкохолици, пациенти със системно недохранване и такива, приемащи ензимни индуктори. При тези случаи предозирането може да бъде фатално.

Симптомите обикновено се появяват в първите 24 часа и включват: гадене, повръщане, загуба на апетит, бледост и коремна болка. Необходими са незабавни спешни мерки в случай на предозиране с парацетамол, дори и при липса на симптоми.

Предозирането (7,5 g или повече парацетамол **в един прием** при възрастни или 140 mg/kg телесна маса **в един прием** при деца) води до разрушаване на чернодробните клетки и пълна и необратима некроза, която има за резултат чернодробна недостатъчност, метаболитна ацидоза и енцефалопатия, водеща до кома и смърт. Също така се наблюдават повишени нива на чернодробните трансаминази (ASAT, ALAT), лактатдеhydroгеназа и билирубин, заедно с намалени нива на протромбина, които могат да се проявят 12 до 48 часа след приема. Клиничните симптоми на чернодробно увреждане се появяват обикновено след два дни и достигат своя максимум след 4 до 6 дни.

Спешни мерки

Незабавна хоспитализация:

Преди започване на лечението, вземете кръв за плазмена проба парацетамол, колкото се може по-скоро след предозирането.

Лечението включва прилагане на антидот, N-ацетилцистеин (NAC) венозно или през устата, по възможност преди 10-я час. NAC може да осигури някакво ниво на защита дори и след 10-я час, но в тези случаи се налага продължително лечение.

Симптоматично лечение:

Чернодробните тестове може да се направят в началото на лечението и да се повтарят на всеки 24 часа. В повечето случаи чернодробните трансминази се връщат до нормалните стойности за една до две седмици с пълно **възстановяване** на чернодробната функция. Все пак, при много тежки случаи, може да се наложи чернодробна трансплантация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици - анилиди
АТС класификация: N02BE01

Точният механизъм на аналгетичните и антипиретичните свойства на парацетамол все още не е установен; той може да включва централни и периферни въздействия.

Парацетамол осигурява обезболяване до 5-10 минути след началото на приложение. Върховият аналгетичен ефект се постига за 1 час, а продължителността му обикновено е 4 до 6 часа.

Парацетамол понижава високата температура до 30 минути след началото на приложение с продължителност на антипиретичния ефект от поне 6 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Резорбция:

Фармакокинетиката на парацетамол е линейна до 2 g след еднократен прием и след многократно приемане в рамките на 24 часа.

Бионаличността на парацетамол след вливане на 500 mg и 1 g е сходна с тази, наблюдавана след вливане на 1 g и 2 g пропачетамол (съдържащ съответно 500 mg и 1 g парацетамол). Максималната плазмена концентрация (C_{макс}) на парацетамол в края на 15-минутна венозна инфузия на 500 mg и 1 g е съответно около 15 mg/ml и 30 mg/ml.

Разпределение:

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

Парацетамол не се свързва в голяма степен с плазмените протеини.

След вливане на 1 g парацетамол, значителни концентрации на парацетамол (около 1.5 mg/ml) са наблюдавани в ликвора на и след 20-тата минута след вливане.

Биотрансформация:

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб, следвайки два главни чернодробни пътя: конюгация с глюкуронова киселина и конюгация със сярна киселина. Последният път се насища бързо при дози, които надвишават терапевтичните. Малка фракция (по-малко от 4%) се метаболизира от цитохром P450 до активен междинен метаболит (N-ацетил бензохинон имин), който при нормална употреба се детоксикира бързо от редуциран глутатион и се елиминира с урината след конюгиране с цистеин и меркаптурова киселина. Все пак, при предозиране, количеството на този токсичен метаболит се увеличава.

Елиминиране

Метаболитите на парацетамол се екскретират главно с урината. 90% от приетата доза се екскретира за 24 часа, главно като глюкуронови (60-80%) и сулфатни (20-30%) конюгати. По-малко от 5% се елиминира непроменен. Плазменият полуживот е 2,7 часа, а тоталният клирънс е 18 l/h.

Новородени, кърмачета и деца:

Фармакокинетичните параметри на парацетамол, наблюдавани при кърмачета и деца са подобни на тези при възрастни, освен плазмения полуживот, който е малко по-къс (1,5 до 2 часа). При новородени плазменият полуживот е по-дълъг отколкото при кърмачета, около 3,5 часа. Новородените, кърмачетата и децата до 10-годишна възраст екскретират значително по-малко глюкуронови и повече сулфатни конюгати от възрастните.

Таблица -- Фармакокинетични стойности, свързани с възрастта (стандартизиран клирънс. *CL_{std}/F_{oral} (l.h⁻¹ 70kg⁻¹))

Възраст	Тегло (kg)	CL _{std} /F _{oral} (l.h ⁻¹ 70kg ⁻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 популационното изчисление за CL

Специални групи:

Бъбречна недостатъчност:

В случай на тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), елиминирането на парацетамол е забавено, елиминационният полуживот варира от 2 до 5,3 часа. За глюкуроновите и сулфатните конюгати, степента на елиминиране е 3 пъти по-бавна при пациенти с тежко бъбречно увреждане, отколкото при здрави индивиди. Ето защо, *се препоръчва*, когато се дава парацетамол на пациенти с тежки бъбречни заболявания (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), *да се увеличи* минималният интервал между всеки прием на 6 часа (вижте раздел 4.2).

Болни в старческа възраст:

Фармакокинетиката и метаболизмът на парацетамол не се променят при болни в старческа възраст. Не се налага коригиране на дозата за тази група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват опасност за хора, освен информацията, включена в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

Проучване на локалната поносимост на парацетамол при плъхове и зайци показва добра поносимост. Липса на забавена контактна свръхчувствителност е изпитвана при морски свинчета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, дихидрат
Хлороводородна киселина, 37% (за коригиране на рН)

Манитол
Натриев хидроксид 4% (за коригиране на рН)
Вода за инжекции

6.2 Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен: 18 месеца.

Разреден разтвор: установена е химична и физична стабилност за 1 час при температура 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа и температура от 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани асептични условия.

Разреденият разтвор е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Ако се разрези в 9 mg/ml натриев хлорид (0,9%) или **50 mg/ml глюкоза (5%)**, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, трябва да се съхранява на стайна температура за не повече от 1 час (вкл. времето за вливане).

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте при температура под 30°C. Съхранявайте флаконите в оригиналната опаковка, за да предпазите продукта от директна светлина. Не поставяйте в хладилник и не замразявайте.

За условия на съхранение на разтворения, разреден лекарствен продукт, вижте раздел 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Безцветен стъклен флакон тип I от 100 ml, затворен със сива бромбутилова гумена тапа и запечатан с алуминиева флип капачка.

Размери на опаковката: 1 или 12 (12 x 1) флакона.

Възможно е не всички размери опаковки да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Указания за употреба, работа и унищожаване

Неизползваният разтвор трябва да се отстрани в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220-Hafnarfjörður
Исландия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2010