ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20120753
Разрешение № 26011 / 17 -06- 2014
Одобрение № ...../.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор
Paracetamol Kabi 10 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 10 mg парацетамол (paracetamol).
Един флакон или сак от 50 ml съдържа 500 mg парацетамол.
Един флакон или сак от 100 ml съдържа 1000 mg парацетамол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор
Бистър и леко жълтеникав разтвор.
Разтворът е изоосмотичен с pH между 5,0 и 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Парацетамол Каби е показан за:

- краткосрочно лечение на умерена болка, особено след хирургична интервенция,
- краткосрочно лечение на треска,

когато интравенозният път на приложение е клинично оправдан от спешна необходимост за лечение на болка или хипертермия и/или когато другите пътища на приложение не са възможни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Интравенозно приложение.

Флаконът или сакът от 100 ml е предназначен за възрастни, юноши и деца с тегло над 33 kg.

Флаконът или сакът от 50 ml е предназначен за доносени новородени, кърмачета, прохождащи и деца с тегло до 33 kg.

Дозировка:

Дозировка на базата на теглото на пациента (моля вижте таблицата за дозиране по-долу):

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Тегло на пациента	**Доза на прием**	**Обем за приложение**	**Максимален обем на Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор за прилагане въз основа на горната граница на теглото в групата (ml)*** **	**Максимална дневна доза****
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg до ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg без да надвишават 2 g
> 33 kg до ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg без да надвишават 3 g
> 50 kg с допълнителни рискови фактори за хепатоток-сичност	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg без допълнителни рискови фактори за хепатоток-сичност	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*** Недоносени новородени:** Няма налични данни за безопасност и ефикасност при недоносени новородени (виж. точка 5.2).

**** Максимална дневна доза:** Максималната дневна доза, както е представена в таблицата по-горе, се отнася за пациенти, които не са приемали други продукти, съдържащи парацетамол и трябва да бъде коригирана, вземайки в предвид и тях.

***** Пациентите с по-ниско тегло ще се нуждаят от по-малки обеми.**

- Минималният интервал между всяко прилагане трябва да бъде не по-малко от 4 часа.

- Минималният интервал между всяко прилагане при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да бъде не по-малко от 6 часа.

- Максималната дневна доза не трябва да превишава 3 g (виж точка 4.4) при възрастни с хепатоцелуларна недостатъчност, хроничен алкохолизъм, хронично недохранване (ниски запаси от чернодробен глутатион), дехидратация.

- В рамките на 24 часа не трябва да се дават повече от 4 дози.

Начин на приложение:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Бъдете внимателни когато предписвате или прилагате Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор, за да избегнете грешки при дозирането поради объркване между милиграм (mg) и милилитър (ml), което може да доведе до случайно предозиране и смърт. Обърнете внимание, за да осигурите предписване и отпускане на правилната доза. При изписване на рецептата, включете както общата доза в mg, така и общия обем в ml. Обърнете внимание, за да гарантирате правилното измерване и приложение на дозата.

Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Преди прилагане, продуктът трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Разтворът на парацетамол се прилага като 15-минутна интравенозна инфузия.

<u>При пациенти с тегло ≤ 10 kg:</u>

- Стъкленият флакон или сак Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор не трябва да виси на статив като обичайна инфузия поради малкия обем на лекарствения продукт, който се прилага при тази популация.
- Обемът, който трябва да се приложи, трябва да се изтегли от флакона или сака и да се разреди в 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза до 1:10 (един обем Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор в девет обема разредител) и да се приложи в продължение на 15 минути.
- Трябва да се използва 5 или 10 ml спринцовка за измерване на дозата, подходяща за теглото на детето и желания обем. Все пак, тя никога не трябва да надвишава 7,5 ml на доза.
- Потребителят трябва да се обръща към продуктовата информация относно насоките за дозиране.

За разреждане на Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, пропацетамол хидрохлорид (прекурсор на парацетамол) или към някое от помощните вещества
- Тежка хепатоцелуларна недостатъчност (Child-Pugh > 9)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

РИСК ОТ ЛЕКАРСТВЕНИ ГРЕШКИ

Бъдете внимателни, за да избегнете грешки при дозирането поради объркване между милиграм (mg) и милилитър (ml), което може да доведе до случайно предозиране и смърт (виж точка 4.2).

Препоръчва се да се използва подходящ аналгетик за перорално лечение, веднага щом този начин на прилагане стане възможен.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

За да се избегне риска от предозиране, проверете дали няма прием на други лекарствени продукти, които съдържат парацетамол или пропацетамол хидрохлорид.

Дози по-високи от препоръчваните, водят до риск от много тежко увреждане на черния дроб. Клиничните признаци и симптоми на чернодробно увреждане (включително фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, цитолитичен хепатит), обикновено не се наблюдават до два дни, но и не по-късно от 4-6 дни от прилагането. Лечение с антидот трябва да се приложи възможно най-бързо (виж точка 4.9).

<u>Парацетамол трябва да се прилага с особено внимание при следните обстоятелства:</u>

- Абнормна чернодробна функция и хепатоцелуларна недостатъчност (Child-Pugh ≤ 9)
- Хепатобилиарни нарушения
- Синдром на Мьоленграхт Гилберт (фамилна нехемолитична жълтеница)
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), виж точки 4.2 и 5.2
- Хронична злоупотреба с алкохол
- Хронично недохранване (ниски запаси от чернодробен глутатион)
- Използване на тотално парентерално хранене (ТПХ)
- Употреба на ензимни индуктори
- Използване на хепатотоксични агенти
- При пациенти, страдащи от генетично обусловена глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна (G-6-PD) недостатъчност (фавизъм), настъпването на хемолитична анемия е възможно поради намалението на глутатион след приложението на парацетамол.
- Дехидратация

<u>Влияние върху лабораторни тестове</u>

Парацетамол може да повлияе тестовете за пикочна киселина, използващи метода с фосфо-волфрамова киселина (phosphotungstic acid) и изследванията за кръвна захар, използващи метода с глюкозо-оксидаза-пероксидаза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Пробенецид причинява почти двукратно намаляване на клирънса на парацетамол като инхибира конюгирането му с глюкуронова киселина. Намаляване на дозата на парацетамол трябва да се обмисли, ако следва да се прилага едновременно с пробенецид.
- Салициламид може да удължи времето на полуелиминирането на парацетамол.
- Метаболизмът на парацетамол е нарушен при пациенти, приемащи ензим-индуциращи лекарствени продукти като рифампицин, барбитурати, трициклични антидепресанти и някои антиепилептици (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон).
- Изолирани съобщения описват неочаквана хепатотоксичност при пациенти, приемащи алкохол или ензим-индуциращи лекарствени продукти (виж точка 4.9).
- Едновременното прилагане на парацетамол и хлорамфеникол може да удължи действието на хлорамфеникола.
- Едновременното прилагане на парацетамол и AZT (зидовудин) увеличава склонността към неутропения.
- Едновременното прилагане на парацетамол и перорални контрацептиви може да намали времето на полуелиминирането на парацетамол.
- Едновременната употреба на парацетамол (4 g на ден, в продължение на минимум 4 дни) с перорални антикоагуланти може да доведе до слаби промени в стойностите на INR. В този

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

случай, засилен контрол на INR стойностите трябва да се провежда по време на едновременното използване, както и за 1 седмица, след преустановяване на лечението с парацетамол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:
Клиничният опит от интравенозно приложение на парацетамол е ограничен. Въпреки това, данни от епидемиологични проучвания за употребата на перорални терапевтични дози парацетамол не показват нежелани ефекти върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото.

Проспективни данни за бременности, изложени на предозиране, не показват увеличение на риска от малформация.

Проучвания за репродуктивността с интравенозната форма на парацетамол не са провеждани при животни. Въпреки това, проучвания с пероралния път на прилагане не са показали малформации или токсични за плода ефекти.
Все пак, Парацетамол Каби трябва да се прилага по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. В този случай, препоръчваната дозировка и продължителност на лечение трябва да се спазват стриктно.

Кърмене:
След перорално приложение парацетамол се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Не са съобщавани нежелани ефекти при кърмачета. Следователно, Парацетамол Каби може да се използва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Парацетамол Каби не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите лекарствени реакции се основава на следното определение на честота:

Много чести	≥ 1/10
Чести	≥ 1/100 до < 1/10
Нечести	≥ 1/1 000 до < 1/100
Редки	≥ 1/10 000 до < 1/1 000
Много редки	< 1/10 000
С неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Както при всички лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, нежеланите лекарствени реакции са редки или много редки. Те са описани в следната таблица:

Системо-органен клас	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (варираща от обикновен кожен обрив или уртикария до анафилактичен шок, което изисква незабавно прекратяване на лечението), бронхоспазъм	
Сърдечни нарушения			Тахикардия
Съдови нарушения	Хипотония		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема, зачервяване на лицето, сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неразположение		
Изследвания	Повишени нива на трансаминази		

4.9 Предозиране

С особен риск от чернодробно увреждане (включително фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, цитолитичен хепатит) са пациенти в напреднала възраст, малки деца, пациенти с чернодробни нарушения, в случай на хроничен алкохолизъм, пациенти страдащи от хронично недохранване и пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които водят до ензимна индукция. В такива случаи, предозирането може да бъде фатално.

Симптоми на предозиране
Симптомите обикновено се появяват през първите 24 часа и включват: гадене, повръщане, анорексия, бледност и коремна болка.

Предозиране, при прием на единична доза от 7,5 g парацетамол или повече при възрастни или при прием на единична доза от 140 mg/kg телесно тегло при педиатрични пациенти, води до чернодробна клетъчна некроза, която може да причини пълна и необратима некроза и впоследствие хепатоцелуларна недостатъчност, метаболитна ацидоза и енцефалопатия. Това на свой ред, може да доведе до кома, понякога с фатален изход. Едновременно с това се наблюдават повишени нива на чернодробни трансаминази (AST, ALT), лактат дехидрогеназа и билирубин в комбинация с намаляване нивата на протромбина, които могат да възникнат 12 до 48 часа след приложението.

Клинични симптоми на чернодробно увреждане обикновено са видими след два дни и достигат максимум след 4 до 6 дни.

Лечение на предозиране
- Незабавна хоспитализация
- Преди започване на лечението, както и възможно най-скоро след предозирането, трябва да се вземе кръвна проба за определяне на плазмените нива на парацетамол.
- Лечението включва интравенозно или перорално приложение на антидот, N-ацетилцистеин (NAC), по възможност през първите 10 часа. N-ацетилцистеин може също да предостави

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

някаква степен на защита, дори и след 10 часа, но в този случай ще бъде необходимо продължително лечение.

- Симптоматично лечение
- Чернодробните тестовете трябва да се направят в началото на лечението и да се повтарят на всеки 24 часа. Обикновено чернодробните трансаминази се връщат към нормата от една до две седмици с пълно възстановяване на нормалната чернодробна функция. В много тежки случаи, обаче, може да се наложи чернодробна трансплантация.
- Хемодиализата може да намали концентрацията на парацетамола в плазмата, но ефектите са ограничени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, анилиди, АТС код: N02BE01

Точният механизъм на аналгетичното и антипиретичното действие на парацетамол не е установен. Той може да има централно и периферно действие.

Парацетамол Каби има начално действие за облекчаване на болката в рамките на 5 до 10 минути след прилагане. Максималният аналгетичен ефект се получава в рамките на 1 час и аналгезията обикновено продължава 4 до 6 часа.

Парацетамол Каби понижава температурата в рамките на 30 минути след прилагане. Антипиретичният ефект продължава най-малко 6 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Абсорбция
След прилагане на единична доза и след повторно приложение в рамките на 24 часа, фармакокинетиката на парацетамол е линейна до 2 g.

Бионаличността на парацетамол след инфузия на 500 mg и 1 g парацетамол е подобна на тази наблюдавана след инфузия на 1 g и 2 g пропацетамол (съответстващи на 500 mg и 1 g парацетамол), съответно.
Максималната плазмена концентрация (Cmax) на парацетамол наблюдавана в края на 15-минутна интравенозна инфузия на 500 mg и 1 g парацетамол е около 15 µg/ml и 30 µg/ml съответно.

Разпределение
Обемът на разпределение на парацетамол е приблизително 1 l/kg. Парацетамол не се свързва в голяма степен с плазмените протеини (около 10%). Двадесет минути след инфузия на 1 g парацетамол са наблюдавани значителни концентрации на парацетамол (около 1,5 µg/ml) в гръбначномозъчната течност.

Биотрансформация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Парацетамол се метаболизира основно в черния дроб, следвайки два главни чернодробни пътя: конюгиране с глюкуронова киселина и със сярна киселина. В дози, превишаващи терапевтичната доза, последният път се насища бързо. Малка част (по-малко от 4%) се метаболизира от цитохром P450 до реактивно междинно съединение (N-ацетил бензохинон имин), който при нормално дозиране бързо се обезврежда от редуцирания глутатион и се елиминира в урината след конюгация с цистеин и меркаптопуринова киселина.
При масивно предозиране обаче, количеството на този токсичен метаболит се увеличава.

Елиминиране
Метаболитите на парацетамол се елиминират предимно с урината. 90% от приложената доза се отделя в рамките на 24 часа, главно под формата на глюкуронови (60-80%) и сулфатни (20-30%) конюгати. По-малко от 5% се отделят непроменени. Плазменото време на полуживот е 2,7 часа, а общия телесен клирънс е 18 l/h.

Новородени, кърмачета и деца
Фармакокинетичните параметри на парацетамол, наблюдавани при кърмачета и деца са подобни на тези наблюдавани при възрастните, с изключение на плазменото време на полуживот, което е малко по-кратко (1,5 до 2 часа), отколкото при възрастните. При новородените времето на полуелиминиране е по-дълго, отколкото при бебетата, т.е. около 3,5 часа.
Новородени, кърмачета и деца до 10-годишна възраст отделят значително по-малко глюкуронидни и повече сулфатни конюгати, отколкото възрастните.

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

Възраст	**Тегло (kg)**	**CL_{std}/F_{oral} ($l.h^{-1}$ 70 kg^{-1})**
40 седмици (възраст след зачеването)	3,3	5,9
3 месеца (възраст постнатална)	6	8,8
6 месеца (възраст постнатална)	7,5	11,1
1 година (възраст постнатална)	10	13,6
2 години (възраст постнатална)	12	15,6
5 години (възраст постнатална)	20	16,3
8 години (възраст постнатална)	25	16,3

* CL_{std} е популационната оценка за CL

Специални групи

Бъбречна недостатъчност
При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 10-30 ml/min), елиминирането на парацетамол е леко забавено, времето на полуелиминиране варира от 2 до 5,3 часа. За глюкуронидните и сулфатните конюгати, скоростта на елиминиране е три пъти по-ниска при пациенти с тежко бъбречно увреждане отколкото при здрави индивиди. Ето защо, когато се прилага парацетамол на пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), минималният интервал между всяко приложение трябва да се увеличи до 6 часа (виж точка 4.2).

Пациенти в напреднала възраст
Фармакокинетиката и метаболизма на парацетамола не са променени при пациенти в напреднала възраст. Не се изисква корекция на дозата при тази популация пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората извън информацията, включена в другите раздели на Кратката характеристика на продукта. Проучвания за локална поносимост към парацетамол инфузионен разтвор при плъхове и зайци са показали добра поносимост. Липсата на забавена контактна свръхчувствителност е изследвана при морски свинчета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Цистеин
Манитол (E421)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон или сак
24 месеца

След първо отваряне
Доказана е химическа и физическа стабилност по време на употреба за 24 часа при стайна температура.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение при използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва превишават 24 часа, освен ако отварянето и съхранението са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Ако е разреден в 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) глюкоза, разтворът трябва да се използва веднага.

Все пак, ако разреденият разтвор не се използва веднага, да не се съхранява за повече от 6 часа (включително времето за инфузия).

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Стъклени флакони от 50 ml и 100 ml (стъкло тип II), затворени с халобутилови запушалки и алуминиеви/пластмасови flip-off капачки.
Сакове от 50 ml и 100 ml с вътрешен слой, порт за прилагане (инфузионен порт) и порт за добавяне (инжекционен порт), съставени от полиолефинова основа и външна обвивка, състояща се от алуминий и съдържаща кислороден абсорбер. Саковете са затворени с полиизопренови запушалки и полипропиленови капачки.

Опаковки:
1 флакон
10 флакона
12 флакона
20 флакона
20 сака
50 сака
60 сака

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Боравене
Както при всички инфузионни разтвори в стъклени флакони или сакове, следва да се помни, че е необходимо непрекъснато наблюдение особено в края на инфузията, независимо от пътя на въвеждане. Такова наблюдение в края на инфузията е от особено значение при използване на централен венозен път с цел избягване на въздушна емболия.

Съвместимост
Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор може да се разреди в 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид или в 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза до 1:10 (един обем Парацетамол Каби 10 mg/ml инфузионен разтвор в девет обема разредител).

Разреденият разтвор трябва да се провери визуално и не трябва да се използва при наличието на опалесценция, видими частици или утайка.

Изхвърляне
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37,
1113 София, България
Тел.: +359 2 971 02 63

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120453

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 септември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2013 г.