

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perfalgan 10 mg/ml - Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 10 mg Paracetamol.

Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält 500 mg Paracetamol.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 1000 mg Paracetamol.

Sonstige Bestandteile: Natrium 0,04 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar und leicht gelblich gefärbt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Perfalgan ist angezeigt für die Kurzzeitbehandlung von mittelstarken Schmerzen, besonders nach Operationen und für die Kurzzeitbehandlung von Fieber, wenn die intravenöse Anwendung aufgrund einer dringend erforderlichen Schmerz- oder Hyperthermiebehandlung klinisch gerechtfertigt ist und/oder wenn andere Formen der Verabreichung nicht möglich sind.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Durchstechflasche mit 100 ml ist beschränkt für die Verabreichung an Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 33 kg Körpergewicht.

Die Durchstechflasche mit 50 ml ist bestimmt für reife Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 33 kg.

Dosierung:

Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (siehe Dosierungstabelle unten)

Körpergewicht	Paracetamol Dosis pro Anwendung	Volumen Perfalgan pro Anwendung	Maximales Volumen (ml) pro Anwendung, basierend auf dem Höchstgewicht der jeweiligen Gewichtsklasse***	Maximale Tagesdosis***
≤10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
>10 kg und ≤33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg (d.h. maximale Tagesdosis 2 g)
>33 kg und ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg (d.h. maximale Tagesdosis 3 g)

Körpergewicht	Paracetamol Dosis pro Anwendung	Volumen Perfalgan pro Anwendung	Maximales Volumen (ml) pro Anwendung**	Maximale Tagesdosis***
>50 kg und zusätzliche Risikofaktoren für Lebertoxizität	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50 kg und keine Risikofaktoren für Lebertoxizität	1 g	100 ml	100 ml	4 g

* **Frühgeborene:** Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Frühgeborenen vor (siehe auch 5.2)

** Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht müssen entsprechend kleinere Volumina verabreicht werden.

Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen. Es dürfen nicht mehr als 4 Einzeldosen innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss der Mindestabstand zwischen zwei Anwendungen auf 6 Stunden verlängert werden.*** **Maximale Tagesdosis:** Die in der Tabelle oben angegebenen Werte für die maximale Tagesdosis gelten für Patienten, die keine anderen Paracetamol-haltigen Arzneimittel erhalten und sollten entsprechend angepasst werden, um solche Produkte zu berücksichtigen.

Schwere Niereninsuffizienz: Bei der Anwendung von Paracetamol an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≤30 ml/min) wird empfohlen, die Zeit zwischen zwei Verabreichungen auf 6 Stunden zu verlängern (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene mit hepatozellulärer Insuffizienz, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Mangelernährung (geringe Reserven an hepatischem Glutathion), Dehydratation:

Die maximale Tagesdosis darf 3 g nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung:

Verschreibung und Anwendung von PERFALGAN müssen mit besonderer Achtsamkeit erfolgen, um Dosierungsfehler durch Verwechslung von Milligramm (mg) und Milliliter (ml) zu vermeiden. Dies kann zu versehentlicher Überdosierung und zum Tod des Patienten führen. Es muss sichergestellt sein, dass die korrekte Dosis verschrieben und ausgegeben wird. In der Verordnung sollte sowohl die zu verabreichende Dosis in mg, als auch das Volumen in ml angegeben werden.

Die Paracetamol-Lösung wird als 15-minütige intravenöse Infusion verabreicht.

Patienten unter 10 kg Körpergewicht:

- die Durchstechflasche sollte wegen des geringen Infusionsvolumens, welches in dieser Patientengruppe benötigt wird, nicht direkt als Infusion verabreicht werden
- die zu infundierende Dosis sollte vielmehr aus der Durchstechflasche entnommen werden und kann unverdünnt oder mit einem bis 9 Teilen Lösungsmittel (0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung) verdünnt über einen Zeitraum von 15 min infundiert werden
Die unverdünnte Lösung muss innerhalb einer Stunde nach ihrer Herstellung verwendet werden (einschließlich Infusionszeit)
- es sollte eine 5 oder 10 ml-Spritze benutzt werden, um die Dosis entsprechend des Körpergewichts des Kindes und des gewünschten Volumens abzumessen. Dieses Volumen darf aber auf keinen Fall 7,5 ml pro verabreichter Dosis überschreiten
- der Anwender sollte auf die Dosierungsrichtlinien in der Produktinformation hingewiesen werden.

50 ml und 100 ml Durchstechflaschen:

Um die Lösung zu entnehmen, ist eine 0,8 mm Nadel (21 Gauge) zu benutzen und der Stopfen sollte vertikal an der gekennzeichneten Stelle durchstoßen werden.

Wie bei allen Infusionslösungen in Glasflaschen muss unabhängig von der Verabreichungsart beachtet werden, dass besonders gegen Ende der Infusion eine genaue Überwachung notwendig ist. Diese Überwachung des Infusionsendes gilt besonders für eine Infusion in zentrale Venenzugänge, um eine Luftembolie zu vermeiden.

50 ml Durchstechflasche:

Perfalgan aus der 50 ml Durchstechflasche kann mit ein bis neun Teilen Lösungsmittel (0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glukoselösung) verdünnt werden. In diesem Fall muss die verdünnte Lösung innerhalb einer Stunde nach Zubereitung (einschließlich Infusionszeit) verwendet werden.

4.3. Gegenanzeigen

Perfalgan ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, gegen Propacetamolhydrochlorid (Vorstufe von Paracetamol) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwerer Leberinsuffizienz.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

RISIKO VON MEDIKATIONSFEHLERN

Achten Sie ganz besonders darauf, Dosierungsfehler aufgrund einer Verwechslung von Milligramm (mg) und Millilitern (ml) zu vermeiden. Dies kann zu versehentlicher Überdosierung und zum Tod des Patienten führen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, so bald wie möglich auf eine geeignete *orale* analgetische Therapie umzustellen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass andere verabreichte Arzneimittel weder Paracetamol noch Propacetamol enthalten.

Dosierungen, welche über den empfohlenen Mengen liegen, beinhalten das Risiko sehr schwerer Leberschädigungen. Klinische Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberversagen, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) werden für gewöhnlich frühestens nach zwei Tagen nach Anwendung des Arzneimittels, mit einem Maximum nach gewöhnlich 4 – 6 Tagen beobachtet. Die Behandlung mit einem Antidot sollte so früh wie möglich beginnen (siehe Abschnitt 4.9).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

50 ml und 100 ml Durchstechflaschen:

Wie bei allen Infusionslösungen in Glasdurchstechflaschen ist eine engmaschige Kontrolle, besonders zum Infusionsende hin, notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paracetamol sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Leberinsuffizienz,
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- chronischem Alkoholismus,
- chronischer Mangelernährung (niedrige Reserven von hepatischem Glutathion),
- Dehydration.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- *Probenecid* bewirkt eine fast um die Hälfte reduzierte Paracetamolclearance, indem es die Konjugation an die Glukuronsäure verhindert. Bei gemeinsamer Anwendung mit Probenecid sollte die Paracetamoldosis reduziert werden.
- *Salicylamid* kann die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol verlängern.
- Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit Enzyminduktoren (siehe Abschnitt 4.9).
- Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol (4 g/Tag, mindestens 4 Tage) mit oralen Antikoagulanzen kann zu leichten Veränderungen der INR-Werte führen. In diesem Fall muss während der gleichzeitigen Anwendung und bis 1 Woche nach Absetzen der Paracetamol-Therapie eine häufigere Kontrolle der INR-Werte durchgeführt werden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die klinischen Erfahrungen mit intravenöser Verabreichung von Paracetamol sind limitiert. Epidemiologische Daten von der Anwendung oraler therapeutischer Dosen von Paracetamol deuten jedoch nicht auf unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen hin.

Prospektive Daten zu Schwangerschaften nach Paracetamol-Überdosierung zeigten kein erhöhtes Risiko von Missbildungen.

Reproduktive Studien mit der intravenösen Anwendung von Paracetamol am Tier wurden nicht durchgeführt. Studien mit oraler Verabreichung zeigten jedoch keine Missbildungen oder fetotoxische Effekte.

Dennoch darf Perifalgan während der gesamten Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen

Nutzen / Risiko – Analyse eingesetzt werden. Dabei müssen die empfohlene Dosierung und die Dauer der Anwendung streng überwacht werden.

Stillzeit:

Nach oraler Anwendung gelangt Paracetamol in kleinen Mengen in die Muttermilch. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen beobachtet. Folglich kann Perfalgan während der Stillzeit angewendet werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8. Nebenwirkungen

Wie bei allen Paracetamolprodukten treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$) oder sehr selten ($<1/10.000$) auf, wie nachstehend dargestellt:

Organsystem	selten $>1/10.000$, $<1/1.000$	sehr selten $<1/10.000$
Allgemein	Unwohlsein	Überempfindlichkeits-Reaktionen
Herz-Kreislauf	Blutdruckabfall	
Leber	Erhöhter Spiegel der Leber-Transaminasen	
Thrombozyten/Blut		Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie

In klinischen Studien wurden oft Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen und Brennen) beobachtet.

Sehr seltene Fälle von allergischen Reaktionen, von der einfachen Hautreaktion oder Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock reichend, wurden berichtet und erfordern einen Therapieabbruch. Es wurden Fälle von Erythem, Hitzegefühl/Hautrötungen, Pruritus und Tachykardie berichtet.

4.9. Überdosierung

Ein Risiko für eine Leberschädigung (einschließlich fulminanter Hepatitis, Leberversagen, cholestatischer Hepatitis, zytolytischer Hepatitis) besteht vor allem bei älteren Personen, bei kleinen Kindern, bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei chronischem Alkoholismus, bei chronisch mangelernährten Patienten sowie bei Patienten, die Enzyminduktoren erhalten. In diesen Fällen können Überdosierungen letal verlaufen.

- Symptome erscheinen im Allgemeinen in den ersten 24 Stunden und umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Bauchschmerzen.
Eine Überdosis, 7,5 g Paracetamol oder mehr in einer einzigen Verabreichung bei Erwachsenen, oder 140 mg/kg Körpergewicht in einer einzigen Verabreichung bei Kindern verursacht eine hepatische Zytolyse, die eine vollständige und irreversible Nekrose induzieren kann. Diese kann zu Leberinsuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen, die Koma und Tod zur Folge haben können. Gleichzeitig können 12 bis 48 Stunden nach Verabreichung erhöhte Plasmaspiegel von Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und Bilirubin zusammen mit erniedrigten Prothrombinspiegeln beobachtet werden. Die klinischen Symptome einer Leberschädigung erscheinen gewöhnlich erst nach zwei Tagen, und erreichen nach 4 – 6 Tagen ein Maximum.

Notfallmaßnahmen:

- Sofortige Einweisung in ein Krankenhaus.

- Vor Behandlungsbeginn und so bald wie möglich nach erfolgter Überdosierung ist eine Blutprobe zur Bestimmung der Plasmaspiegelwerte von Paracetamol zu entnehmen.
- Die Behandlung schließt die intravenöse oder orale Verabreichung des Antidot N-Acetylcystein (NAC), möglichst innerhalb von 10 Stunden nach erfolgter Überdosierung, ein. NAC kann auch nach einem Zeitraum von 10 Stunden einen gewissen Schutz bieten, in diesen Fällen ist aber eine länger dauernde Behandlung erforderlich.
- Symptomatische Behandlung.
- Leberfunktionstests sind zu Beginn der Behandlung durchzuführen und alle 24 Stunden zu wiederholen. In den meisten Fällen kehren die Lebertransaminasen innerhalb von ein bis zwei Wochen unter vollständiger Wiederherstellung der Leberfunktion zu Normalwerten zurück. In ganz schweren Fällen kann jedoch eine Lebertransplantation notwendig werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika, ATC-Code: N02BE01

Der genaue Mechanismus der analgetischen und antipyretischen Wirkung von Paracetamol ist noch nicht geklärt; zentrale und periphere Wirkmechanismen dürften eine Rolle spielen.

Die schmerzlindernde Wirkung von Perfalgan setzt innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach Behandlungsbeginn ein. Der stärkste analgetische Effekt wird innerhalb von einer Stunde erreicht und hält normalerweise 4 bis 6 Stunden an.

Perfalgan senkt das Fieber innerhalb von 30 Minuten nach Behandlungsbeginn. Der antipyretische Effekt hält mindestens 6 Stunden an.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene:

Resorption:

Paracetamol weist nach Einzelgabe von bis zu 2 g oder nach wiederholter Gabe innerhalb von 24 Stunden eine lineare Pharmakokinetik auf.

Die Bioverfügbarkeit von Paracetamol nach der Infusion von 500 mg und 1 g Perfalgan ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit nach der Infusion von 1 g und 2 g Propacetamol (entspricht 500 mg bzw. 1 g Paracetamol).

Die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von Paracetamol am Ende der 15-minütigen intravenösen Infusion von 500 mg und 1 g als Perfalgan beträgt 15 µg/ml bzw. 30 µg/ml.

Distribution:

Das Verteilungsvolumen von Paracetamol beträgt etwa 1 l/kg.

Paracetamol ist nicht in starkem Maße an Plasmaproteine gebunden.

Ab der 20. Minute nach Beendigung der Infusion von 1 g Paracetamol wurden im Liquor cerebrospinalis signifikante Paracetamol-Konzentrationen (ca. 1,5 µg/ml) gemessen.

Metabolismus:

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über die beiden hepatischen Hauptabbauwege der Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure metabolisiert. Der letztere Abbauweg ist bei Dosierungen, die den therapeutischen Dosisbereich überschreiten, sehr schnell sättigbar. Ein kleiner Teil (weniger als 4%) wird durch Cytochrom P450 zum reaktiven Zwischenprodukt (N-Acetylbenzochinonimin) abgebaut, das bei normaler Dosierung rasch durch reduziertes Glutathion inaktiviert wird und nach Konjugation mit Cystein und Merkaptsäure über den Harn ausgeschieden wird. Jedoch ist bei massiver Überdosierung die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination:

Die Metaboliten von Paracetamol werden im Wesentlichen über den Harn ausgeschieden. 90% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden hauptsächlich als Glucuronid- (60 – 80%) und Sulfatkonjugate (20 – 30%) ausgeschieden. Weniger als 5% werden unverändert ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2,7 Stunden, die Gesamtkörper-Clearance 18 l/h.

Neugeborene, Kleinkinder und Kinder:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Paracetamol bei Kleinkindern und Kindern sind mit denen bei Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme der etwas kürzeren Halbwertszeit (1,5 – 2 Stunden). Bei Neugeborenen beträgt die Plasmahalbwertszeit ca. 3,5 Stunden und ist somit länger als bei Kleinkindern. Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis zum 10. Lebensjahr scheiden signifikant weniger Glucuronid- aber mehr Sulfatkonjugate als Erwachsene aus.

*Tabelle. Pharmakokinetische Werte (standardisiertes Clearance, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$) in Verbindung mit dem Alter, sind unten angegeben.*

Alter	Gewicht (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 Wochen PCA	3,3	5,9
3 Monate PNA	6	8,8
6 Monate PNA	7,5	11,1
1 Jahr PNA	10	13,6
2 Jahre PNA	12	15,6
5 Jahre PNA	20	16,3
8 Jahre PNA	25	16,3

* CL_{std} ist die Schätzung der Patientengruppen für CL

Besondere Patientengruppen:**Niereninsuffizienz:**

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 10 – 30 ml/min) ist die Elimination von Paracetamol leicht verzögert, wobei die Halbwertszeit zwischen 2 und 5,3 Stunden schwanken kann. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Ausscheidungsrate der Glucuronid- und Sulfatkonjugate 3mal niedriger als bei gesunden Personen.

Bei der Anwendung von Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min) wird daher empfohlen, die Zeit zwischen zwei Anwendungen auf mindestens 6 Stunden zu verlängern (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sind Pharmakokinetik und Metabolismus von Paracetamol unverändert. Bei diesen Patienten ist daher keine Dosisanpassung notwendig.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen, die über die in den anderen Abschnitten der Fachinformation enthaltene Information hinausgeht.

In Studien an Ratten und Kaninchen konnte die gute lokale Verträglichkeit von Perfalgan gezeigt werden. Das Fehlen einer verzögerten Kontaktallergie wurde an Meerschweinchen untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumhydroxid
Mannitol
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten

Perfalgan darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt sofort verwendet werden, wenn durch die Art der Öffnung das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Art und Dauer der Lagerung im Bereich des Anwenders.

50 ml Durchstechflasche:

Die Lösung muss sofort verwendet werden, wenn mit 0,9% Natriumchlorid oder 5% Glukose verdünnt wird. Falls die Lösung nicht sofort verabreicht wird, nicht länger als eine Stunde (einschließlich Infusionszeit) lagern.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml und 100 ml Durchstechflaschen aus farblosem Typ II Glas mit Brombutylstopfen und Aluminium/Plastik Flip-Off Verschluss.

Packungsgrösse: Packung zu 12 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

50 ml und 100 ml Durchstechflaschen:

Es ist eine 0,8 mm Nadel zu benutzen und der Stopfen sollte vertikal an der gekennzeichneten Stelle durchstoßen werden.

Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe oder Verfärbungen untersucht werden.

Nur für den Einmalgebrauch.

Jede nichtgebrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Die verdünnte Lösung muss einer Sichtkontrolle unterzogen werden und darf bei Trübung, sichtbaren Partikelverunreinigungen oder Niederschlag nicht angewendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24349

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

10.2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.