

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПАРАДІН

PARADYN

Склад:

діюча речовина: paracetamol;

1 мл розчину містить парацетамолу 10 мг;

допоміжні речовини: глюкоза, моногідрат; кислота оцтова; натрію ацетат, тригідрат; натрію цитрат, дигідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або блідо-солом'яний (палевий) розчин.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Код АТХ N02B E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм аналгетичних і жарознижувальних властивостей парацетамолу ще має бути встановлений, він може включати центральний та периферичний вплив.

Парацетамол забезпечує полегшення болю через 5–10 хвилин після введення. Пік знеболювального ефекту досягається протягом 1 години, а тривалість цього ефекту зазвичай становить 4–6 годин.

Парацетамол знижує температуру тіла протягом 30 хвилин після введення, жарознижувальний ефект триває протягом щонайменше 6 годин.

Фармакокінетика.

Дорослі

Всмоктування

Після одноразового або повторного застосування упродовж 24 годин препарату у дозі до 2 г фармакокінетика парацетамолу лінійна.

Біодоступність після внутрішньовенної інфузії 500 мг та 1 г парацетамолу така ж сама, як і після введення 1 г та 2 г пропацетамолу (що містить 500 мг та 1 г парацетамолу відповідно). Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається в кінці інфузійного введення тривалістю 15 хвилин 500 мг або 1 г парацетамолу і становить 15 мкг/мл або 30 мкг/мл відповідно.

Розподіл

Об'єм розподілу парацетамолу становить приблизно 1 л/кг. Парацетамол слабо зв'язується з білками плазми крові. Після введення 1 г парацетамолу значний рівень концентрації (приблизно 1,5 мкг/мл) був встановлений у спинномозковій рідині через 20 хвилин після інфузії.

Метаболізм

Парацетамол значною мірою метаболізується в печінці, проходячи два основних шляхи: кон'югація глюкуронової кислоти та кон'югація сірчаної кислоти. Останній шлях швидко насичується при дозах, що перевищують терапевтичні. Незначна частина (менше 4 %) метаболізується цитохромом P450 з утворенням проміжного метаболіту (N-ацетилбензохіноніміну), що у нормальних умовах швидко нейтралізується відновленим глутатіоном і виводиться із сечею після зв'язування з цистеїном і меркаптопуриною кислотою. Однак при масивному отруєнні кількість цього токсичного метаболіту зростає.

Виведення

Метаболіти парацетамолу виводяться головним чином із сечею. При цьому 90 % введеної дози протягом 24 годин виводиться нирками, переважно у вигляді глюкуроніду (60–80 %) і сульфату (20–30 %). Менше 5 % виводиться у незміненому стані. Період напіввиведення становить 2,7 години, загальний кліренс – 18 л/годину.

Новонароджені, немовлята та діти

Фармакокінетика парацетамолу у немовлят та дітей майже не відрізняється від такої у дорослих, за винятком коротшого періоду напіввиведення із плазми крові (1,5–2 години). У новонароджених період напіввиведення довший, ніж у немовлят – приблизно 3,5 години. Порівняно з дорослими у новонароджених, немовлят та дітей віком до 10 років суттєво знижена кон'югація з глюкуроною кислотою.

Таблиця 1

Фармакокінетичні величини відповідно до віку (стандартизований кліренс,*)

$CL_{\text{std}}/F_{\text{перорал}}$ (л•год⁻¹ 70 кг⁻¹)

Вік	Маса тіла (кг)	$CL_{\text{std}}/F_{\text{перорал}}$ (л•год ⁻¹ 70 кг ⁻¹)
40 тижнів від зачаття постнатальний вік:	3,3	5,9
3 місяці	6	8,8
6 місяців	7,5	11,1
1 рік	10	13,6
2 роки	12	15,6

5 років	20	16,3
8 років	25	16,3

*CL_{std} – оцінка групи пацієнтів щодо кліренсу (CL).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

При тяжкому ступені ниркової недостатності (кліренс креатиніну 10–30 мл/хв) виведення парацетамолу дещо уповільнене, а період напіввиведення становить від 2 до 5,3 години. Швидкість виведення глюкуронідів та сульфатів у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю втричі повільніша, ніж у здорових добровольців. Таким чином, пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) мінімальний інтервал між уведеннями слід збільшити до 6 годин.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика та метаболізм парацетамолу у пацієнтів літнього віку не змінені. Коригування дози не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування больового синдрому середньої інтенсивності, особливо у післяопераційний період, та короткочасне лікування гіпертермічних реакцій, коли внутрішньовенне застосування є клінічно обґрунтованим або інші шляхи введення неприйнятні.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до парацетамолу, пропацетамолу гідрохлориду (попередника парацетамолу) або інших компонентів препарату. Тяжка гепатоцелюлярна недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид спричиняє майже подвійне зниження кліренсу парацетамолу шляхом інгібування його кон'югації з глюкуроновою кислотою. У випадку застосування парацетамолу одночасно з пробенецидом необхідно розглянути доцільність зниження дози парацетамолу.

Саліциламід може подовжувати період напіввиведення парацетамолу.

Необхідно бути обережним у випадках застосування парацетамолу одночасно з лікарськими засобами, що індукують ферменти. Ці лікарські засоби включають, але не обмежуючись ними, барбітурати, ізоніазид, карбамазепін, рифампін та етанол (див. розділ «Передозування»).

Одночасне застосування парацетамолу (4 г на добу протягом щонайменше 4 днів) з пероральними антикоагулянтами може призвести до незначних змін показників міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ). У цьому випадку підвищений контроль показників МНВ слід проводити протягом періоду одночасного застосування, а також протягом 1 тижня після припинення лікування парацетамолом.

Слід бути обережними у разі застосування парацетамолу одночасно з флуклоксациліном, оскільки їх одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом із високим аніонним проміжком через піроглутаміновий ацидоз, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Попередження

РИЗИК МЕДИЧНИХ ПОМИЛОК

Через можливу плутанину між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл) є загроза виникнення помилок у дозуванні, що може призвести до випадкового передозування та летального наслідку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Як тільки стане можливим, рекомендується проводити подальше лікування із застосуванням пероральних форм анагетиків.

З метою уникнення передозування необхідно впевнитися, що інші призначені лікарські засоби не містять парацетамол або пропацетамол.

Перевищення рекомендованих доз може призвести до серйозних порушень функції печінки. Клінічні ознаки і симптоми ушкодження печінки (у тому числі фульмінантний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зазвичай спостерігаються тільки через 2 дні після введення препарату, причому пік вираженості проявляється, як правило, через 4-6 днів. Лікування антидотом повинно бути проведене якнайшвидше (див. розділ «Передозування»).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на контейнер, тобто практично не містить натрію.

Парацетамол може викликати серйозні шкірні реакції. Пацієнтів слід інформувати про ранні ознаки серйозних шкірних реакцій, а застосування препарату припинити при першій появі шкірних висипань або при будь-яких інших ознаках підвищеної чутливості.

Повідомлялося про метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком (HAGMA) внаслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як тяжкі порушення функції нирок та сепсис або гіпотрофія, чи іншими причинами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які тривалий час лікувалися парацетамолом у терапевтичних дозах або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну.

При підозрі на HAGMA внаслідок піроглутамінового ацидозу рекомендується негайне припинення застосування парацетамолу та ретельний нагляд за станом пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для виявлення

піроглютамінового ацидозу як основної причини НАГМА у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Якщо триває застосування флуклоксациліну після припинення прийому парацетамолу, рекомендується переконатися у відсутності сигналів НАГМА, оскільки існує ймовірність того, що флуклоксацилін підтримує клінічну картину НАГМА (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і для всіх інфузійних розчинів, що випускаються у скляних флаконах, потрібно уважно стежити за проведенням інфузії розчину, особливу увагу необхідно приділити в кінці інфузії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю застосовують препарат при наявності у пацієнта:

- гепатоцелюлярної недостатності, синдрому Жильбера;
- тяжкої ниркової недостатності (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»);
- хронічного алкоголізму;
- аліментарного виснаження (зниження резерву глутатіону в печінці через хронічне недоїдання, анорексію, булімію або кахексію);
- зневоднення;
- дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (можливе виникнення гемолітичної анемії).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічний досвід внутрішньовенного введення парацетамолу обмежений. Проте епідеміологічні дані щодо терапевтичних доз перорального парацетамолу вказують на відсутність негативного впливу на вагітність або на здоров'я плода/новонародженого. Результати епідеміологічних досліджень неврологічного розвитку дітей, які зазнали впливу парацетамолу в утробі матері, показують непереконаливі результати. За наявності клінічних показань парацетамол дозволяється застосовувати під час вагітності, проте його слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого можливого часу з найменшою можливою частотою.

Період годування груддю

Після перорального застосування парацетамол екскретується у грудне молоко в невеликих кількостях. Не було відмічено жодних побічних реакцій у дітей при застосуванні парацетамолу в період годування груддю. Таким чином, парацетамол можна застосовувати жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Даних немає.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенний шлях введення препарату

Флакон об'ємом 100 мл призначений лише для дорослих, підлітків та дітей з масою тіла більше 33 кг.

Флакон об'ємом 50 мл призначений лише для доношених новонароджених, немовлят, маленьких дітей ясельного віку та дітей з масою тіла до 33 кг.

Дозування

Таблиця 2

Дозування залежно від маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта	Доза на одне введення	Об'єм на одне введення	Максимальний об'єм Парадіну 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла для групи пацієнтів (мл)**	Максимальна добова доза***
≤10 кг*	7,5 мг/кг	0,75 мл/кг	7,5 мл	30 мг/кг
>10 кг, але ≤33 кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	49,5 мл	60 мг/кг (не більше 2 г)
>33 кг, але ≤50 кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	75 мл	60 мг/кг (не більше 3 г)
> 50 кг з додатковими факторами ризику гепатотоксичності	1 г	100 мл	100 мл	3 г
>50 кг без додаткових факторів ризику гепатотоксичності	1 г	100 мл	100 мл	4 г

*Недоношені новонароджені: дані щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу недоношеним новонародженим відсутні (див. розділ «Фармакокінетика»).

**Пацієнти, які важать менше, потребують менших об'ємів. Мінімальний інтервал між введеннями повинен становити щонайменше 4 години. Протягом 24 годин можна вводити не більше 4 доз.

Мінімальний інтервал між введеннями у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю повинен становити принаймні 6 годин.

*** Максимальна добова доза: максимальна добова доза, яка зазначена у таблиці вище, наведена для пацієнтів, які не отримують інші препарати, що містять парацетамол; в іншому випадку добову дозу необхідно належним чином коригувати, беручи до уваги такі препарати.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з нирковою недостатністю необхідно дотримуватися мінімального інтервалу між кожним введенням лікарського засобу, а саме:

Кліренс креатиніну	Інтервал дозування
≥50 мл/хв	4 години
10-50 мл/хв	6 годин
<10 мл/хв	8 годин

Печінкова недостатність

Пацієнтам із хронічним або компенсованим активним захворюванням печінки, гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним алкоголізмом, хронічним недоїданням (низькими запасами печінкового глутатіону), зневодненням, синдромом Жильбера, з масою тіла менше 50 кг максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози зазвичай не потрібна.

Спосіб застосування

З метою уникнення помилок дозування, пов'язаного з невідповідністю між міліграмами (мг) та мілілітрами (мл), необхідно ретельно розраховувати дози при призначенні та введенні препарату Парадін, розчин для інфузій. Така невідповідність може спричинити випадкове передозування та навіть летальний наслідок. При виписуванні рецептів слід вказувати загальну дозу і в міліграмах, і в мілілітрах.

Розчин парацетамолу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин.

Пацієнти з масою тіла ≤ 10 кг:

- контейнер з Парадіном не підвішують для інфузії через невеликий об'єм лікарського засобу, який необхідно застосувати.

- об'єм, який необхідно ввести, потрібно вилучити з контейнера і можна вводити нерозведеним або розвести (одна частина препарату до дев'яти частин розчину для розведення) в 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози та вводити протягом 15 хвилин.

Потрібно використати розведений розчин протягом 1 години після його приготування (включаючи час проведення інфузії).

- Шприц 5 мл або 10 мл слід застосовувати для вимірювання необхідної дози відповідно до маси тіла дитини. Однак ця доза не має перевищувати 7,5 мл.

- Обов'язково необхідно дотримуватися рекомендацій щодо дозування.

Щоб видалити розчин, потрібно використовувати голку 0,8 мм (голка 21 калібру) і проколоти пробку вертикально у спеціально визначеному місці.

Як і з будь-яким іншим розчином для інфузій, що постачається у контейнерах з повітрям всередині, варто пам'ятати, що потрібно уважно стежити за проведенням інфузії розчину незалежно від способу його введення, особливу увагу необхідно приділити в кінці інфузії. Така увага в кінці інфузії особливо стосується введення інфузії в центральні вени і має на меті недопущення виникнення повітряної емболії.

Діти.

Контейнер об'ємом 100 мл призначений лише для дітей з масою тіла більше 33 кг. Контейнер об'ємом 50 мл призначений лише для доношених новонароджених, немовлят, малюків та дітей з масою тіла більше 10 кг і до 33 кг.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу недоношеним новонародженим відсутні.

Передозування.

Існує ризик пошкодження печінки (у тому числі фульмінантний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), особливо у людей літнього віку, у маленьких дітей, у пацієнтів із захворюваннями печінки, у випадках хронічного алкоголізму, у пацієнтів із хронічним недоїданням та у пацієнтів, які отримують ферментні індуктори. Передозування може бути летальним у цих випадках.

Симптоми з'являються протягом перших 24 годин та проявляються нудотою, блюванням, анорексією, блідістю, болем у животі.

Передозування у кількості 7,5 г і більше парацетамолу при одноразовому введенні у дорослих або 140 мг/кг маси тіла при одноразовому введенні у дітей спричиняє цитоліз печінки, який може призвести до повного і незворотного некрозу, що спричиняє гепатоцелюлярну недостатність, метаболічний ацидоз та енцефалопатію, що може призвести до коми та летального наслідку.

Одночасно спостерігається підвищення рівня трансаміназ печінки (АСТ, АЛТ), лактатдегідрогенази та білірубіну разом зі зниженням рівня протромбіну, який може з'явитися через 12-48 годин після введення. Клінічні симптоми ураження печінки зазвичай проявляються спочатку через 2 дні та досягають максимуму через 4-6 днів.

Лікування:

- негайна госпіталізація;

- якнайшвидше, до початку лікування, визначення концентрації парацетамолу в плазмі крові після передозування;

- внутрішньовенне або пероральне застосування антидоту N-ацетилцистеїну (НАЦ), по можливості не пізніше ніж через 10 годин після передозування. НАЦ можна застосовувати і пізніше, ніж через 10 годин після передозування, однак у цьому випадку лікування буде більш тривалим;

- симптоматичне лікування;

- перед початком лікування необхідно провести печінкові проби та повторювати їх кожні 24 години. У більшості випадків рівні печінкових трансаміназ повертаються до нормальних показників за один-два тижні з повним відновленням функції печінки. В окремих випадках може бути потрібна трансплантація печінки.

Побічні реакції.

Як і у всіх продуктах парацетамолу, побічні реакції препарату виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (не можна оцінити з огляду на наявні дані).

Вони описані нижче:

Системи органів	Частота	Побічні реакції
З боку кровоносної та лімфатичної систем	дуже рідко	Тромбоцитопенія Лейкопенія Нейтропенія
З боку імунної системи	дуже рідко	Анафілактичний шок* Реакції гіперчутливості*
З боку обміну речовин та харчування	частота невідома	Метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком (HAGMA)**
Загальні розлади та розлади у місці введення	рідко часто частота невідома	Нездужання Реакція в місці введення (біль і відчуття печіння) Еритема Гіперемія Свербіж
З боку серця	рідко частота невідома	Артеріальна гіпотензія Тахікардія
З боку гепатобіліарної системи	дуже рідко	Зростання рівня печінкових трансаміназ
З боку шкіри та підшкірних тканин	дуже рідко	Висипання* Кропив'янка* Серйозні шкірні реакції***

*Повідомляли про дуже рідкісні випадки реакції гіперчутливості, починаючи від простих шкірних висипань або кропив'янки до анафілактичного шоку, і вони потребують припинення лікування.

**Досвід постмаркетингового застосування парацетамолу одночасно з флуклоксациліном; зазвичай при наявності факторів ризику (див. розділ Особливості застосування).

***Повідомлялося про дуже рідкісні випадки серйозних шкірних реакцій, які вимагають припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком внаслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися при застосуванні парацетамолу у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати внаслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

Термін придатності. 18 місяців. Відкритий розчин зберігання не підлягає.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Парадін не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 50 мл або 100 мл у пакеті; пакет у захисній упаковці з металізованої фольги; по 1 або 12 упаковок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Інфомед Флуїдс С.Р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Бульвар Теодора Паллади, №50, сектор 3, Бухарест, 032266, Румунія.

