ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПАРАЦЕТАМОЛ С.А.Л.Ф.

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

1 мл містить 10 мг парацетамолу;

допоміжні речовини: глюкози моногідрат, натрію ацетат тригідрат, кислота оцтова, натрію цитрат дигідрат, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин або злегка забарвлений від бурштиново-жовтого до рожево-блідо-помаранчевого (сприйняття може змінюватися).

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики. Код АТХ N02B E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм знеболювальних та жарознижувальних властивостей парацетамолу ще не встановлений, він може включати центральну та периферичну дії.

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

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

Фармакокінетика.

Дорослі

Всмоктування

Після одноразового застосування до 2 г препарату та після повторного застосування упродовж 24 годин фармакокінетика парацетамолу лінійна.

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

Розподіл

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

Метаболізм

Парацетамол значною мірою метаболізується у печінці, проходячи два основних шляхи: кон'югація глюкуронової кислоти та кон'югація сірчаної кислоти. Останній шлях швидко насичується при дозах, які перевищують терапевтичні. Незначна частина (менше 4 %) метаболізується цитохромом Р450 з утворенням проміжного метаболіту (N-ацетилбензохіноніміну), який у нормальних умовах швидко нейтралізується відновленим глютатіоном і виводиться із сечею після зв'язування з цистеїном і меркаптопуриновою кислотою. Однак при масивному отруєнні кількість цього токсичного метаболіту зростає.

Виведення

Метаболіти парацетамолу виводяться головним чином із сечею. 90 % введеної дози виводиться протягом 24 годин, 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/год.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

При тяжкій нирковій 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 із тяжкою нирковою недостатністю втричі повільніша, ніж у здорових добровольців. Таким чином, пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) мінімальний інтервал між введеннями слід збільшити до 6 годин.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика та метаболізм парацетамолу у пацієнтів літнього віку не змінені. Коригування дози не потрібне.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування помірного болю, особливо після операції.

Короткочасне лікування гарячки, коли внутрішньовенне застосування є клінічно обґрунтованим нагальною потребою лікування болю або гіпертермії, та/або коли 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 речовинами, що індукують ферменти (див. розділ «Передозування»).

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

При одночасному застосуванні з гормональними контрацептивами пришвидшується виведення парацетамолу з організму і можливе зменшення його аналгетичної дії.

Антиконвульсанти (фенітоїн, фенобарбітал, метилфенобарбітал, примідон) зменшують біодоступність парацетамолу та посилюють гепатотоксичність.

При одночасному застосуванні з левоміцетином можливе посилення токсичності левоміцетину, можливо, через пригнічення його метаболізму у печінці.

При одночасному застосуванні з ламотриджином помірно підвищується виведення ламотриджину з організму.

При одночасному застосуванні з метоклопрамідом або домперидоном можливе збільшення абсорбції парацетамолу в тонкому кишечнику.

При одночасному застосуванні з рифампіцином можливе збільшення кліренсу парацетамолу внаслідок підвищення його метаболізму у печінці.

Є повідомлення про можливе підвищення токсичності зидовудину (нейтропенія, гепатотоксичність) при одночасному застосуванні з парацетамолом.

При одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном слід дотримуватися обережності, оскільки такий одночасний прийом був пов’язаний із метаболічним ацидозом з великим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Тривале або часте застосування препарату не рекомендується. Рекомендується використовувати відповідну аналгетичну пероральну терапію, як тільки цей шлях введення стане можливим.

Щоб уникнути ризику передозування, слід перевірити, чи інші введені лікарські засоби не містять парацетамолу або пропацетамолу. Дозування може потребувати корекції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування препарату в дозах, що перевищують рекомендовані, спричиняють ризик серйозного ураження печінки. Клінічні ознаки і симптоми ураження печінки (у тому числі фульмінантний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), як правило, спостерігаються тільки в перші 2 дні після введення препарату, причому пік вираженості зазвичай проявляється через 4-6 днів. Лікування антидотом повинно бути проведене щонайшвидше (див. розділ «Передозування»).

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

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів, які мали тяжкі захворювання, такі як тяжка ниркова недостатність та сепсис, а також у пацієнтів, у яких було недостатнє харчування чи інші причини дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм) і які приймали парацетамол у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацію парацетамолу і флуклоксациліну. Якщо є підозра на метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком у пацієнтів із множинними факторами ризику.

Парацетамол слід призначати з обережністю пацієнтам при:

- печінково-клітинній недостатності;

- тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв (див. Розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»));

- хронічному алкоголізмі;

- хронічному недоїданні (низькі запаси глутатіону у печінці);

- зневодненні;

- синдромі Жильберта;

- генетично зумовленій недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, можливе виникнення гемолітичної анемії через понижену доступність глутатіону після введення парацетамолу.

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 100 мл розчину, тобто практично «не містить натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Значна кількість даних щодо застосування препарату вагітним жінкам підтверджує відсутність мальформативного ефекту або фетальної/неонатальної токсичності.

Епідеміологічні дослідження розвитку нервової системи у дітей, які піддавалися внутрішньоутробному впливу парацетамолу, не дають переконливих результатів. Репродуктивних досліджень з внутрішньовенною формою парацетамолу на тваринах не проводили. Однак дослідження з пероральною формою не продемонстрували вад розвитку та фетотоксичних ефектів. Тим не менше, парацетамол слід застосовувати у період вагітності лише коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини та у випадку клінічної необхідності. У цьому випадку його слід використовувати у найнижчій ефективній дозі, протягом найкоротшого періоду часу і при найменшій частоті застосування.

Годування груддю

Після перорального застосування парацетамол екскретується у грудне молоко в невеликих кількостях. Не було відзначено жодних побічних ефектів у дітей при застосуванні парацетамолу у період годування груддю.

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

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати внутрішньовенно.

Парацетамол С.А.Л.Ф. застосовувати для дорослих, підлітків та дітей з масою тіла більше 33 кг.

Дозування залежить від маси тіла пацієнта.

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта	Одноразова доза	Об’єм на один прийом	Максимальний об’єм препарату (10 мг/мл) на один прийом відповідно до верхніх меж маси тіла для групи (мл)**	Максимальна добова доза *
> 33 кг – ≤ 50кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	75 мл	60 мг/кг, не перевищуючи 3 г
> 50 кг, при наявності факторів ризику розвитку гепатотоксичності	1 г	100 мл	100 мл	3 г
> 50 кг, при відсутності факторів ризику розвитку гепатотоксичності	1 г	100 мл	100 мл	4 г

* Максимальна добова доза: максимальна добова доза призначена для пацієнтів, які не отримують інші лікарські засоби, що містять парацетамол, і має бути відповідним чином скоригована у разі прийому таких препаратів.

** Пацієнти з нижчою масою тіла потребують менших об’ємів.

Розчин парацетамолу вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин.

Мінімальний інтервал між введеннями повинен становити 4 години. Курс лікування зазвичай не перевищує 4 інфузій протягом 24 годин.

Мінімальний інтервал між прийомами у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня має становити щонайменше 6 годин.

Перед введенням необхідно впевнитися, що розчин прозорий та не містить видимих часток. Розчин, що містить видимі сторонні включення, застосовувати не можна.

Невикористаний лікарський засіб, що залишається, повинен бути знищений.

Пацієнти особливих груп

Пацієнти з нирковою недостатністю тяжкого ступеня

Призначаючи парацетамол пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв), рекомендується збільшити мінімальний інтервал між прийомами до 6 годин.

Пацієнти з гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним алкоголізмом, пацієнти, які хронічно недоїдають (низькі запаси печінкового глутатіону), пацієнти з

дегідратацією, синдромом Жильберта, з масою тіла менше 50 кг

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку зазвичай не потребують коригування дози.

Діти.

Не застосовувати дітям з масою тіла менше 33 кг.

Передозування.

Існує ризик ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), особливо в осіб літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюванням печінки, у випадках хронічного алкоголізму, у пацієнтів із хронічним недоїданням та в осіб зі зниженою ферментативною активністю. У зазначених випадках передозування може бути летальним.

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

Передозування у дорослих може бути при одноразовому введенні в дозі від 7,5 г, у дітей – у дозі 140 мг/кг маси тіла. При цьому розвивається цитоліз печінки, печінкова недостатність, метаболічний ацидоз, енцефалопатія, що може призвести до коми та летального наслідку пацієнта. Протягом 12−48 годин зростає рівень печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази), лактатдегідрогенази, білірубіну та зменшується рівень протромбіну.

Клінічні симптоми ураження печінки проявляються через 2 доби та досягають максимуму через 4−6 днів. Дози, що перевищують 20-25 г, потенційно летальні.

Невідкладні заходи

– негайна госпіталізація;

– визначення концентрації парацетамолу у плазмі крові якомога швидше після передозування до початку лікування;

– внутрішньовенне або пероральне застосування антидоту, N-ацетилцистеїну (NAC), у разі можливості не пізніше ніж через 10 годин після передозування. NAC можна застосовувати і пізніше, ніж через 10 годин після передозування, однак лікування має тривати довше;

– симптоматичне лікування.

Перед початком лікування необхідно провести печінкові тести 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 разі застосування інших засобів, що містять парацетамол, побічні реакції виникали рідко (> 1/10000 − < 1/1000) або дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних) див. табл. 2.

У клінічних дослідженнях повідомлялося про часті (≥ 1/100 − < 1/10) побічні реакції у пацієнтів у місці введення (біль та печіння).

Таблиця 2

Системи органів	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Кровоносна та лімфатична системи		тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія	
Імунна система		реакція гіперчутливості*, анафілактичний шок*	
Серцево-судинна система	артеріальна гіпотензія		тахікардія
Гепатобіліарна система	підвищення рівня печінкових трансаміназ	-	-
Шкіра та підшкірна клітковина		висип*, кропив'янка*, серйозні шкірні реакції***	
Загальні розлади	нездужання		еритема, гіперемії, свербіж
Порушення обміну речовин, метаболізму			метаболічний ацидоз із великим аніонним проміжком**

*Повідомляли про дуже рідкісні випадки реакцій гіперчутливості у вигляді анафілактичного шоку, кропив'янки, шкірних висипань, які потребують припинення лікування.

**У післяреєстраційний період, при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном; зазвичай, за наявності факторів ризику.

***Повідомляли про дуже рідкісні випадки серйозних шкірних реакцій, які потребують припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів із факторами ризику, які приймали парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати через низький рівень глутатіону у цих пацієнтів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не охолоджувати.

Несумісність.

Парацетамол С.А.Л.Ф. не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 100 мл у флаконі №1.

По 100 мл у флаконі, по 30 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

С.А.Л.Ф. С.п.А. Лабораторіо Фармаколоджико.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа Ж. Маззіні, 9, Сенате Сотто, 24069, Італія.