# ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПРАЙД®**

# (PRIDE)

***Склад:***

*діюча речовина:* парацетамол;

1 мл розчину містить: парацетамол – 10,0 мг;

*допоміжні речовини:* сорбітол (Е 420), натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна або світло-жовтого кольору рідина.

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

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Точний механізм знеболювальних та жарознижувальних властивостей парацетамолу не встановлений, він може мати центральну і периферичну дію.

Прайд® 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.

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

*Фармакокінетика.*

Всмоктування

Після одноразового застосування до 2 г препарату та після повторного застосування упродовж 24 годин 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 наприкінці 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 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-ацетилбензохініноміну), 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 % прийнятої 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/годину.

*Діти*

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

Фармакокінетичні величини відповідно до віку

(стандартизований кліренс, * $CL_{std}/F_{перорал.}$ (л•год$^{-1}$ 70 кг$^{-1}$))

Таблиця 1

| Вік | Маса тіла (кг) | $CL_{std}/F_{перорал.}$ ($л.год^{-1}$ 70 $кг^{-1}$) |
|---|---|---|
| 40 тижнів віку після зачаття | 3,3 | 5,9 |
| 3 місяці постнатального віку | 6 | 8,8 |
| 6 місяців постнатального віку | 7,5 | 11,1 |
| 1 рік постнатального віку | 10 | 13,6 |
| 2 роки постнатального віку | 12 | 15,6 |
| 5 років постнатального віку | 20 | 16,3 |
| 8 років постнатального віку | 25 | 16,3 |

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

*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 у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю мінімальний інтервал між уведеннями препарату повинен становити не менше 6 годин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Пацієнти літнього віку*

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

**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 способи застосування неприйнятні.

***Протипоказання.***

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

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Пробенецид вдвічі знижує кліренс парацетамолу шляхом блокування його зв’язування з глюкуроновою кислотою, тому при комбінованій терапії з пробенецидом дозу парацетамолу потрібно зменшити.

Саліцилати можуть збільшувати період напіввиведення парацетамолу з організму.

Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні лікарського засобу з ензим-індукуючими лікарськими засобами (барбітурати, ізоніазид, карбамазепін, рифампіцин, етанол та інші) (див. розділ «Передозування»).

Одночасне застосування парацетамолу (4 г на добу протягом щонайменше 4 діб) з пероральними антикоагулянтами може призвести до незначних змін міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). У такому разі слід контролювати МНВ під час лікування та протягом 1 тижня після завершення лікування Прайд®.

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

***Особливості застосування.***

Необхідно бути обережним при призначенні та застосуванні Прайд®, щоб уникнути помилок у дозуванні через плутанину між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл), що може призвести до випадкового передозування та летального наслідку.

Рекомендується застосовувати пероральну форму парацетамолу, як тільки такий спосіб застосування стане можливим.

Для уникнення ризику передозування необхідно бути впевненим у тому, що інші призначені лікарські засоби не містять парацетамол або пропацетамол.

Ризик ураження печінки зростає при призначенні Прайд® у дозах, вищих від рекомендованих.

Клінічні симптоми ушкодження печінки (у тому числі блискавичний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зазвичай уперше спостерігаються через два дні після застосування препарату з досягненням піка через 4–6 днів. Застосування антидоту має бути призначене якнайшвидше (див. розділ «Передозування»).

Як у випадку всіх інфузійних розчинів у скляних флаконах (пляшках), слід пам'ятати про необхідність моніторингу процедури введення лікарського засобу, особливо при завершенні інфузії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (*high anion gap metabolic acidosis* (HAGMA)) як наслідку піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок 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 HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

З обережністю застосовувати препарат при наявності у пацієнта:

− гепатоцелюлярної недостатності;

− тяжкої ниркової недостатності (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»);

− хронічного алкоголізму;

− зниження резерву глютатіону у печінці, через хронічне недоїдання, анорексію, булемію або кахексію;

− зневоднення.

Цей лікарський засіб містить 2,54 ммоль (або 58,39 мг) натрію на дозу 100 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Цей лікарський засіб містить сорбіт (Е 420), якщо у Вас встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Клінічний досвід внутрішньовенного введення парацетамолу обмежений. Проте епідеміологічні дані щодо застосування терапевтичних доз перорального парацетамолу свідчать про відсутність негативного впливу на вагітність або на здоров’я плода/новонародженого.

Проспективні дані щодо передозування у період вагітності не вказують на підвищення ризику вад розвитку плода.

Дослідження впливу внутрішньовенної форми парацетамолу на репродуктивну функцію у тварин не проводили. Такі ж дослідження при пероральному способі застосування не продемонстрували фетотоксичних ефектів.

У разі клінічної необхідності парацетамол можна застосовувати у період вагітності, проте лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. У цьому випадку необхідно суворо дотримуватися рекомендованого дозування та тривалості лікування.

*Період годування груддю*

Після перорального застосування парацетамол екскретується у грудне молоко в невеликих кількостях. Не було зафіксовано жодних побічних ефектів у дітей при застосуванні парацетамолу у період годування груддю. Отже, лікарський засіб можна застосовувати у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими*

*механізмами.*

Не впливає.

***Спосіб застосування та дози.***

Застосовувати внутрішньовенно.

Для дорослих, підлітків та дітей з масою тіла більше 33 кг застосовувати розчин у пляшках по 100 мл.

Дозування залежить від маси тіла пацієнта.

Таблиця 2

| Маса тіла пацієнта | Одноразова доза | Об’єм на один прийом | Максимальний об’єм Прайд® (10 мг/мл) на один прийом відповідно до верхніх меж маси тіла для групи (мл)* | Максимальна добова доза*** |
|---|---|---|---|---|
| ≤ 10 кг | 7,5 мг/кг | 0,75 мл/кг | 7,5 мл | 30 мг/кг |
| > 10 кг – ≤ 33 кг | 15 мг/кг | 1,5 мл/кг | 49,5 мл | 60 мг/кг, не перевищуючи 2 г |
| > 33 кг – ≤ 50 кг | 15 мг/кг | 1,5 мл/кг | 75 мл | 60 мг/кг, не перевищуючи 3 г |
| Маса тіла пацієнта | Одноразова доза | Об’єм на один прийом | Максимальний об’єм на один прийом* | Максимальна добова доза** |
| > 50 кг, у разі 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 |

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

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

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

** 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 нирковою недостатністю тяжкого ступеня*

Призначаючи парацетамол пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв), рекомендується збільшити мінімальний інтервал між прийомами до 6 годин (див. розділ «*Фармакокінетика*»).

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

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

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

Розчин парацетамолу застосовувати у вигляді 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

*Пацієнти з масою тіла ≤ 10 кг*

• Флакон з лікарським засобом Прайд® не підвішувати для інфузії через невеликий об'єм лікарського засобу, який необхідно застосувати.

• Необхідний об'єм препарату набирати з пляшки за допомогою шприца і застосовувати нерозведеним або розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози у співвідношенні одна частина препарату до дев'яти частин розчину для розведення, та вводити пацієнту протягом 15 хвилин. Потрібно використати розведений розчин протягом 1 години після його приготування (включаючи час проведення інфузії).

• Шприц 5 мл або 10 мл слід використовувати для вимірювання необхідної дози відповідно до маси тіла дитини. Однак ця доза не повинна перевищувати 7,5 мл.

• Обов'язково потрібно дотримуватися рекомендацій щодо дозування.

Щодо усіх розчинів для інфузії у скляних флаконах (пляшках), слід пам'ятати про необхідність моніторингу процедури, особливо при завершенні інфузії, незалежно від способу введення. Моніторинг при завершенні інфузії слід використовувати, зокрема, при центральному внутрішньовенному введенні з метою уникнення повітряної емболії.

*Діти.*

Флакон об’ємом 100 мл призначений для дітей з масою тіла більше 33 кг.

Через відсутність даних щодо безпеки та ефективності лікарський засіб не застосовувати недоношеним дітям.

***Передозування.***

Ризик ураження печінки (включаючи блискавичний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зростає в осіб літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюваннями печінки, у випадках хронічного алкоголізму, при наявності аліментарної дистрофії та в осіб, які приймають ензим-індукуючі препарати. 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 7,5 г та більше, у дітей – у дозі 140 мг/кг маси тіла. При цьому розвивається цитоліз печінки, що може стати причиною розвитку повного та незворотного некрозу, що, зі свого боку, спричиняє печінкову недостатність, метаболічний ацидоз, енцефалопатію, що можуть призвести до коми та летального наслідку пацієнта. Протягом 12−48 годин зростає рівень печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)), лактатдегідрогенази, білірубіну та зменшується рівень протромбіну.

Клінічні симптоми ушкодження печінки проявляються через дві доби та досягають максимуму через 4−6 днів.

*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) по можливості не пізніше ніж через 10 годин після передозування. NAC можна застосовувати і пізніше, 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 рівень печінкових трансаміназ повертаються до норми показників за 1-2 тижні з повним відновленням функції печінки. В окремих випадках може бути потрібна трансплантація печінки.

***Побічні реакції.***

Як і у разі застосування інших лікарських засобів, що містять парацетамол, побічні реакції

виникали рідко (³ 1/10000 − < 1/1000) і дуже рідко (< 1/10000) див. таблицю 3.

Таблиця 3

| Системи органів | Рідко | Дуже рідко | Невідомо (не можна оцінити за наявними даними) |
|---|---|---|---|
| Загальні розлади | Нездужання | Реакції гіперчутливості | |
| З боку серця | Артеріальна гіпотензія | | |
| З боку гепатобіліарної системи | Зростання рівня печінкових трансаміназ | | |
| З боку системи крові та лімфатичної системи | | Тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія | |
| Порушення метаболізму та харчування | | | Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком |

У клінічних дослідженнях повідомляли про часті побічні реакції у пацієнтів у місці введення (біль та печіння).

Дуже рідко спостерігалися реакції підвищеної чутливості: від простого висипу або кропив'янки до анафілактичного шоку, що потребувало припинення лікування.

Також повідомляли про випадки еритеми, почервоніння, свербежу і тахікардії.

Опис окремих побічних реакцій

*Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком*

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідку піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати внаслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або її законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакції та відсутність ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua/.

***Термін придатності.*** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

Прайд® не слід змішувати з іншими розчинами, окрім тих, що вказані у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

# По 50 мл або 100 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.