

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПАРАЦЕТАМОЛ Б. БРАУН 10 мг/мл

(PARACETAMOL B. BRAUN 10 mg/ml)

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

1 мл розчину містить 10 мг парацетамолу;

допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію цитрат дигідрат; оцтова кислота, льодяна; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий і безбарвний розчин до блідо рожево - помаранчевого кольору (сприйняття може змінюватися), вільний від часточок.

Теоретична осмолярність 305 мОсмоль/л; рН 4.5 - 5.5.

Фармакотерапевтична група. Анальгетики та антипіретики.

Код АТХ N02B E01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл забезпечує початок знеболювання через 5–10 хвилин після початку введення. Піковий аналгетичний ефект досягається через 1 годину, і тривалість цього ефекту зазвичай становить 4–6 годин.

Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл зменшує підвищену температуру протягом 30 хвилин після початку введення з тривалістю жарознижувального ефекту щонайменше на 6 годин.

Фармакокінетика

Дорослі

Абсорбція

Фармакокінетика парацетамолу лінійно залежна від дози аж до введення 2 г як після одноразового застосування, так і після багаторазового введення протягом 24 годин.

Біодоступність парацетамолу після інфузії лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл у дозах 500 мг та 1 г подібна до біодоступності після інфузії 1 г та 2 г пропацетамолу (містить 500 мг та 1 г парацетамолу відповідно). Максимальна концентрація парацетамолу у плазмі крові (C_{max}), що спостерігається у кінці 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії 500 мг та 1 г лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл, становить 15 мкг/мл та 30 мкг/мл відповідно.

Розподіл

Об'єм розподілу парацетамолу становить приблизно 1 л/кг. Парацетамол слабо зв'язується з білками плазми. Після введення 1 г парацетамолу в цереброспінальній рідині спостерігали значну концентрацію парацетамолу (приблизно 1,5 мкг/мл), починаючи з 20-ї хвилини після інфузії.

Метаболізм

Парацетамол метаболізується головним чином у печінці двома основними шляхами: через кон'югацію глюкуронової кислоти та кон'югацію сульфатної кислоти. Останній шлях швидко насичується при введенні доз, що перевищують терапевтичні. Невелика частка (менше 4 %) метаболізується цитохромом P450 до реактивного проміжного продукту (N-ацетилбензохіноніміну), який за нормальних умов застосування швидко знешкоджується відновленим глутатіоном і виводиться з сечею після кон'югації з цистеїном і меркаптуровою кислотою. Однак при тяжкому передозуванні кількість цього токсичного метаболіту підвищується.

Виведення

Метаболіти парацетамолу виводяться в основному з сечею. 90 % введеної дози виводиться протягом 24 годин, переважно у вигляді кон'югатів глюкуроніду (60–80 %) і сульфату (20–30 %). Менше 5 % виводиться у незміненому вигляді. Період напіввиведення з плазми становить 2,7 години, а загальний кліренс – 18 л/год.

Діти

Фармакокінетичні показники парацетамолу у дітей подібні до тих, що спостерігаються у дорослих, за винятком періоду напіврозпаду плазми, який трохи коротший (від 1,5 до 2 годин), ніж у дорослих. У новонароджених період напіввиведення з плазми триває довше, ніж у дітей,

тобто приблизно 3,5 години. У новонароджених та дітей віком до 10 років значно менше виділяється кон'югатів глюкуроніду та більше сульфатних кон'югатів, ніж у дорослих.

Таблиця 1

Пов'язані з віком фармакокінетичні значення
(стандартизований кліренс, $*CL_{std}/F_{oral}(\text{л} \times \text{год}^{-1} \times 70 \text{ кг}^{-1})$)

Вік	Маса тіла (кг)	CL_{std}/F_{oral} (л × год ⁻¹ × 70 кг ⁻¹)
40 тижнів після зачаття	3,3	5,9
3 місяці після народження	6	8,8
6 місяців після народження	7,5	11,1
1 рік після народження	10	13,6
2 роки після народження	12	15,6
5 років після народження	20	16,3
8 років після народження	25	16,3

$*CL_{std}$ — оцінка кліренсу для популяції

Особливі категорії пацієнтів

Ниркова недостатність

У разі важкого порушення функції нирок (кліренс креатиніну 10–30 мл/хв) виведення парацетамолу трохи уповільнюється, період напіввиведення становить від 2 до 5,3 години. Швидкість виведення глюкуронідних та сульфатних кон'югатів у 3 рази повільніша у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, ніж у здорових людей. Тому при застосуванні парацетамолу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) мінімальний інтервал між кожним введенням повинен бути збільшений до 6 годин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика та метаболізм парацетамолу у пацієнтів літнього віку не змінюються. Немає необхідності коригувати дозування лікарського засобу таким пацієнтам.

Клінічні характеристики

Показання

Короткочасне лікування помірного болю, особливо після операції.

Короткочасне лікування гарячки.

Для введення внутрішньовенним способом клінічно обґрунтоване нагальною потребою

лікування болю або гіпертермії, та/або коли інші шляхи введення недоступні.

Протипоказання

Гіперчутливість до парацетамолу, пропацетамолу гідрохлориду (попередника парацетамолу) або до будь-якої з допоміжних речовин.

Тяжка печінкова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

- **Пробенецид** спричиняє майже подвійне зниження кліренсу парацетамолу шляхом інгібування його кон'югації з глюкуроною кислотою. У разі застосування парацетамолу одночасно з пробенецидом необхідно розглянути доцільність зниження дози парацетамолу.
- **Саліциламід** може подовжувати період напіввиведення парацетамолу.
- Необхідно бути обережним у разі застосування парацетамолу одночасно з речовинами, що індукують **ферменти** (див. розділ «Передозування»).
- Одночасне застосування парацетамолу (4000 мг на добу протягом щонайменше 4 днів) з **пероральними антикоагулянтами** може призвести до незначних змін показників МНВ (міжнародного нормалізаційного відношення). 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 при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком як наслідком піроглютамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування

РИЗИК МЕДИЧНИХ ПОМИЛОК

Будьте обережні, щоб уникнути помилок у дозуванні через плутанину між міліграмом (мг) і мілілітром (мл), що може призвести до випадкового передозування та смерті (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тривале або часте застосування лікарського засобу 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 лікарського засобу в дозах, що перевищують рекомендовані, спричиняє ризик дуже тяжкого ураження печінки. Клінічні ознаки і симптоми ураження печінки (у тому числі фульмінантний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний

гепатит), як правило, спостерігаються тільки через 2 дні після введення лікарського засобу, причому пік вираженості проявляється, як правило, через 4–6 днів. Лікування антидотом слід провести якнайшвидше (див. розділ «Передозування»).

Парацетамол необхідно застосовувати з обережністю при:

- печінковій недостатності;
- тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв, див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»);
- хронічному алкоголізмі;
- хронічному недоїданні (низькі запаси глутатіону печінки);
- зневодненні;
- генетично зумовленій недостатності Г-6-ФД (фавізм) у пацієнтів, оскільки можливе виникнення гемолітичної анемії через понижену доступність глутатіону після введення парацетамолу.

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 недоїданням та іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад з хронічним алкоголізмом), 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.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Великий обсяг даних щодо застосування вагітним жінкам свідчить про відсутність будь-яких вад розвитку або фетотоксичності/неонатальної токсичності. 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 використовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого можливого часу з найменшою можливою частотою.

Годування груддю

Після перорального прийому парацетамол проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Не

повідомляли про небажані ефекти для новонароджених. Отже, Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл можна застосовувати жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Суттєвий вплив відсутній.

Спосіб застосування та дози

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

Флакон об'ємом 50 мл призначений лише для дітей з масою тіла більше 10 кг і до 33 кг.

Ампула об'ємом 10 мл призначена тільки для доношених новонароджених, немовлят та дітей з масою тіла до 10 кг.

Дозування

Доза для введення та розмір флакону залежать винятково від маси тіла пацієнта. Об'єм, що вводиться, не повинен перевищувати визначену дозу. У разі необхідності потрібний об'єм слід розвести у відповідному розчині для інфузії перед введенням або використовувати шприцевий насос.

Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл можна використовувати в нерозведеному вигляді, а в разі необхідності – розводити в 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для інфузії або в 50 мг/мл (5 %) розчину глюкози для інфузії, або в комбінації обох розчинів до 1/10 парацетамолу (одна десята об'єму розчину лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл в дев'яти десятих розчинника). Термін придатності після розведення див. у розділі «Термін придатності».

Таблиця 2

Дозування залежно від маси тіла пацієнта

Ампула 10 мл

Маса тіла пацієнта	Доза на одне введення	Об'єм на одне введення	Максимальний об'єм лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла пацієнта (мл)***	Максимальна <u>добова</u> доза**
£ 10 кг*	7,5 мг/кг	0,75 мл/кг	7,5 мл	30 мг/кг

Флакони 50 мл				
Маса тіла пацієнта	Доза на одне введення	Об'єм на одне введення	Максимальний об'єм лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла пацієнта (мл)***	Максимальна <u>добова</u> доза**
> 10 кг, але £ 33 кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	49,5 мл	60 мг/кг (не більше 2 г)

Флакони 100 мл				
Маса тіла пацієнта	Доза на одне введення	Об'єм на одне введення	Максимальний об'єм лікарського засобу Парацетамолу Б. Браун 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла пацієнта (мл)***	Максимальна <u>добова</u> доза**
> 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 недоношеним новонародженим відсутні (див. розділ «Фармакокінетика»).

**** Максимальна добова доза:**

Максимальна добова доза наведена для пацієнтів, які не отримують інші лікарські засоби, що містять парацетамол; в іншому випадку добову дозу необхідно належним чином коригувати, беручи до уваги застосування таких лікарських засобів.

******* Пацієнти з меншою масою тіла потребують менших об'ємів.

Мінімальний інтервал між введеннями повинен становити щонайменше 4 години. Мінімальний інтервал між введеннями для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю повинен становити принаймні 6 годин.

Протягом 24 годин можна вводити не більше 4 доз.

Тяжка ниркова недостатність

При застосуванні парацетамолу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) рекомендовано зменшити дозу та збільшити мінімальний інтервал між кожним введенням до 6 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дорослі з гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним алкоголізмом, хронічним недоїданням (низькими запасами печінкового глутатіону), зневодненням

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 3000 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Будьте обережні, призначаючи та вводячи Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл, щоб уникнути помилок у дозуванні через плутанину між міліграмом (мг) і мілілітром (мл), що може призвести до випадкового передозування та смерті. Подбайте про те, щоб забезпечити відповідну дозу та її розподіл. Виписуючи рецепти, вказуйте як загальну дозу в міліграмах, так і загальну дозу в об'ємі. Слідкуйте за тим, щоб доза була виміряна та введена точно.

Для внутрішньовенного застосування.

Розчин парацетамолу вводять шляхом 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Пацієнти з масою тіла ≤ 10 кг

Об'єм, який необхідно ввести, потрібно вилучити з флакону / ампули та розвести у розчині натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або у розчині глюкози 50 мг/мл (5 %), або у комбінації обох розчинів до 1/10 парацетамолу (одна десята об'єму розчину лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл в дев'яти десятих розчинника) і вводити протягом 15 хвилин.

Для вимірювання дози відповідно до маси тіла дитини та бажаного об'єму слід використовувати шприц на 5 мл або 10 мл. Однак ніколи не можна перевищувати об'єм 7,5 мл на дозу.

Для дотримання дозування користувач повинен звертатися з інформацією про лікарський засіб.

Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл можна розводити розчином хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) або розчином глюкози 50 мг/мл (5 %), або комбінацією обох розчинів до 1/10 парацетамолу (одна десята об'єму розчину лікарського засобу Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл у дев'яти десятих розчинника). Розведений лікарський засіб необхідно використати протягом 1 години після приготування, включаючи час на проведення інфузії.

Отриманий розчин призначений лише для одноразового використання. Будь-який невикористаний розчин слід утилізувати.

Перед введенням лікарського засобу слід візуально перевірити його на наявність будь-яких частинок та знебарвлення. Дозволяється використання тільки у разі, якщо розчин є прозорим, безбарвним до блідо рожево-помаранчевого кольору (сприйняття може відрізнятись), вільний від частинок, а флакон та його кришка не пошкоджені.

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

Діти

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

Флакон об'ємом 50 мл призначений лише для дітей з масою тіла більше 10 кг і до 33 кг.

Ампула об'ємом 10 мл призначена тільки для доношених новонароджених, немовлят та дітей з масою тіла до 10 кг.

Передозування

Симптоми

Існує ризик ураження 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, хронічним алкоголізмом, хронічним недоїданням та у пацієнтів, які отримують ферментні індуктори. Передозування може бути летальним у цих пацієнтів.

Симптоми зазвичай з'являються протягом перших 24 годин і включають нудоту, блювання, анорексію, блідість та біль у животі. Необхідно негайно вжити заходів у разі передозування парацетамолом, навіть якщо симптоми відсутні.

Передозування при одноразовому введенні 7,5 г і більше парацетамолу у дорослих або при одноразовому введенні 140 мг/кг маси тіла у дітей спричиняє цитоліз печінки, який може призвести до повного і необоротного некрозу, що спричиняє гепатоцелюлярну недостатність, метаболічний ацидоз та енцефалопатію, що може призвести до коми та мати летальний наслідок. Одночасно спостерігається підвищення рівня трансаміназ печінки (АСТ, АЛТ), лактатдегідрогенази та білірубину разом зі зниженням рівня протромбіну, який може з'явитися через 12–48 годин після введення. Клінічні симптоми ураження печінки, як правило, проявляються спочатку через два дні та досягають максимуму через 4–6 днів.

Лікування

Негайна госпіталізація.

Перед початком лікування та якомога швидше після передозування необхідно взяти зразок крові для аналізу парацетамолу у плазмі крові.

Лікування включає введення антидоту N-ацетилцистеїну (NAC) внутрішньовенним або пероральним шляхом, якщо можливо, до настання 10-ї години після передозування. Однак NAC може забезпечити деякий ступінь захисту навіть через 10 годин, але в цих випадках слід призначати лікування із тривалим застосуванням NAC.

Симптоматичне лікування

Аналізи функціонування печінки необхідно зробити на початку лікування і повторювати кожні 24 години. У більшості випадків печінкові трансамінази відновлюються до норми протягом 1–2 тижнів з повним відновленням нормальної функції печінки. Однак у дуже тяжких випадках може виникнути потреба в трансплантації печінки.

Побічні реакції

Як і при застосуванні всіх лікарських засобів парацетамолу, побічні реакції виникають рідко

($\geq 1/10000$ до $1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$), див. табл. 3.

Таблиця 3

Системи чи органи	Рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10000$)	Невідомо (неможливо оцінити з наявних даних)
З боку кровоносної та лімфатичної систем	—	Тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія	—
З боку імунної системи	—	Реакція гіперчутливості (1, 3)	—
Порушення метаболізму та харчування	—	—	Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком
Кардіологічні порушення	—	—	Тахікардія (2)

З боку судинної системи	Гіпотензія	—	Припливи (2)
З боку гепатобіліарної системи	Підвищений рівень печінкових трансамін	—	—
З боку шкіри та підшкірної клітковини	—	Серйозні шкірні реакції (3)	Свербіж (2), еритема (2)
Загальні розлади та реакції у місці введення	Слабкість	—	—

(1) Повідомлялися про дуже рідкісні випадки реакції гіперчутливості від простих шкірних висипів або кропив'янки до анафілактичного шоку, які потребують припинення лікування.

(2) Поодинокі випадки.

(3) Повідомлялося про дуже рідкісні випадки серйозних шкірних реакцій.

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.

Під час клінічних випробувань часто повідомлялося про небажані реакції у місці ін'єкції (болі та відчуття печіння).

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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

Невідкритий

2 роки

Після першого відкриття

Інфузію необхідно починати одразу після приєднання флакону до інфузійної системи.

Після розведення

Хімічна та фізична стабільність під час використання (включаючи час введення) розчинів зберігалася протягом 48 годин при 23 °С.

Для уникнення мікробіологічного забруднення лікарський засіб слід використовувати негайно. Якщо не використати негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання до використання несе користувач.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Несумісність.

Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Категорія відпуску.

За рецептом.

Упаковка.

По 10 мл у ампулах; по 20 ампул у картонній коробці.

По 50 мл або 100 мл у флаконах; по 10 флаконів у картонній коробці.

Виробник.

Б. Браун Медікал СА/В. Braun Medical SA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Каррeтeра дe Тeррaссa 121, 08191 Рубі (Барселона), Іспанія/Carretera de Terrassa 121, 08191 Rubi (Barcelona), Spain.