

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АНАПІРОН

(ANAPIRON)

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

100 мл розчину містять парацетамолу 1000 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію гідрофосфат, дигідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від безбарвного до блідо-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Код АТХ N02B E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

Анапірон забезпечує початок знеболювання через 5-10 хвилин після початку введення. Піковий аналгетичний ефект досягається через 1 годину, тривалість цього ефекту зазвичай становить 4-6 годин.

Анапірон зменшує підвищену температуру протягом 30 хвилин після початку введення з тривалістю жарознижувального ефекту щонайменше на 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 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 (C_{\max}) у плазмі крові 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 P450 з утворенням проміжного метаболіту (N-ацетилбензохіноніміну), який 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. 90 % прийнятої дози виводиться протягом 24 годин 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 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. У дітей віком до 10 років, порівняно з дорослими, суттєво знижена кон'югація з глюкуроною кислотою та підвищена - зі сульфатами.

Фармакокінетичні величини відповідно до віку (стандартизований кліренс,

$$*CL_{\text{std}}/F_{\text{oral}} \text{ (l.h}^{-1} \text{ 70 кг}^{-1}\text{)}$$

Вік

Маса тіла (кг)

$CL_{\text{std}}/F_{\text{oral}} \text{ (l.h}^{-1} \text{ 70 кг}^{-1}\text{)}$

40 тижнів від 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 з 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 у даній групі пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування больового синдрому середньої інтенсивності, особливо в післяопераційному періоді, або короткочасне лікування гарячки, коли введення внутрішньовенним способом клінічно обгрунтоване нагальною потребою лікування болю або гіпертермії, та/або коли інші шляхи введення недоступні.

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

Необхідно бути обережним при призначенні та застосуванні Анапірону, щоб уникнути помилок в дозуванні через плутанину між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл), що може призвести до випадкового передозування та летального наслідку. При призначенні необхідно вказати загальну дозу в міліграмах і об'єм загальної дози в мілілітрах.

Для уникнення передозування необхідно впевнитися, що інші призначені лікарські засоби не містять парацетамол.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид вдвічі знижує кліренс парацетамолу шляхом блокування його зв'язування з глюкуроною кислотою, тому при комбінованій терапії з пробенецидом дозу парацетамолу потрібно знизити.

Саліцилати можуть збільшувати період напіввиведення парацетамолу з організму.

Індуктори мікросомального окиснювання в печінці (фенітоїн, етанол, барбітурати, рифампіцин, фенілбутазон, трициклічні антидепресанти) можуть спричинити розвиток тяжкої інтоксикації навіть при невеликому передозуванні.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування парацетамолу (4 г на добу протягом 4 діб) з пероральними антикоагулянтами може призвести до невеликих варіацій міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Необхідний моніторинг показників МНВ протягом одночасного застосування препаратів, а також протягом тижня після закінчення лікування парацетамолом.

При одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном слід дотримуватися обережності, оскільки одночасний прийом був пов'язаний з метаболічним ацидозом зі збільшеною аніонною щільною, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Необхідно уникати помилок у дозуванні через плутанину між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл), що може призвести до випадкового передозування та летального наслідку.

Рекомендується застосовувати пероральний парацетамол, якщо можливий такий спосіб застосування.

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

Ризик ураження печінки зростає при застосуванні парацетамолу в дозах, вищих від рекомендованих. Клінічні симптоми ушкодження печінки (у тому числі печінкова недостатність, гепатит, у тому числі фульмінантний, холестатичний, цитолітичний) зазвичай вперше спостерігаються з 2-ої доби після початку застосування препарату і досягає максимуму на 4–6 добу. Необхідно якнайшвидше призначити антидот (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.

Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з високою аніонною щільною, особливо у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю,

сепсисом, недоїданням та іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічним алкоголізмом), а також тих, хто вживає максимальні добові дози парацетамолу. Рекомендується ретельний моніторинг, включаючи вимірювання 5-оксопроліну в сечі.

З обережністю застосовують препарат при наявності у пацієнта:

- гепатоцелюлярної недостатності, синдрому Жильберта;
- тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв);
- хронічного алкоголізму;
- аліментарного виснаження (зниження резерву глутатіону в печінці);
- зневоднення;
- дефіциту глюкозо-6-фосфатаздегідрогенази (може призвести до гемолітичної анемії).

Ризик розвитку ушкоджень печінки при лікуванні Анапіроном зростає у хворих з алкогольним гепатозом.

Застосування препарату може негативно впливати на результати лабораторних досліджень при кількісному визначенні вмісту глюкози та сечової кислоти у плазмі крові.

Під час тривалого лікування потрібен контроль показників периферичної крові та функціонального стану печінки.

Допоміжні речовини. Анапірон містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічний досвід внутрішньовенного введення парацетамолу обмежений. Велика кількість даних про вагітних жінок свідчить про відсутність вад розвитку плода або фето-/неонатальної токсичності. Епідеміологічні дослідження щодо нейророзвитку у дітей, які внутрішньоутробно піддавалися впливу парацетамолу, показали непереконливі результати. У разі клінічної необхідності парацетамол можна застосовувати під час вагітності, проте його слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом якомога коротшого терміну та з найменшою можливою частотою.

Період годування груддю

Після перорального застосування парацетамол екскретується у грудне молоко в невеликих кількостях. Не було відмічено жодних побічних ефектів 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.

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують внутрішньовенно.

Дозування залежить від маси тіла пацієнта (див. таблицю дозування нижче).

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 **
>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
>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

* 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 1 доби.

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

** Максимальна добова доза: максимальна добова доза, 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.

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.

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку зазвичай не потребують коригування дози.

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

Розчин парацетамолу застосовувати у вигляді 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Діти.

Не застосовують дітям віком до 1 року та з масою тіла менше 10 кг.

Застосовують дітям віком від 1 року з масою тіла більше 10 кг тільки для симптоматичного лікування болю та гіпертермії у післяопераційних хворих.

Передозування.

Ризик ураження печінки (включаючи блискавичний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зростає у хворих літнього віку, дітей, пацієнтів із печінковою недостатністю, у разі хронічного алкоголізму, наявності аліментарної дистрофії та в осіб зі зниженою ферментативною активністю. У зазначених випадках передозування може становити загрозу для життя пацієнта.

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 – 140 мг/кг маси тіла. При цьому розвивається цитоліз печінки, печінкова недостатність, метаболічний ацидоз, енцефалопатія, що може призвести до коми та смерті пацієнта. Протягом 12 – 48 годин зростає рівень печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ), лактатдегідрогенази, білірубіну та зменшується рівень протромбіну. Клінічні симптоми ушкодження печінки проявляються після двох діб та досягають максимуму після 4 – 6 днів.

Невідкладні заходи:

- 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 інших препаратів парацетамолу, побічні реакції, які представлені нижче, розподіляються на часті ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), поодинокі ($> 1/10000$ – $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$) частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних):

Системи органів	Часті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
З боку імунної системи			реакції гіперчутливості *, анафілактичний шок*	
З боку серцево-судинної системи		артеріальна гіпотензія		тахікардія
З боку гепатобіліарної системи		зростання рівня печінкових трансаміназ		
З боку системи крові та лімфатичної системи			тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія	
З боку шкіри та підшкірної клітковини			висипання *, кропив'янка*, серйозні шкірні реакції***	
Загальні розлади та реакції у місці введення	реакції у місці введення (біль та відчуття печіння)	нездужання		еритема, припливи, свербіж
Порушення обміну речовин, метаболізму			метаболічний ацидоз з великою аніонною щільністю (HAGMA) **	

*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.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Невикористаний лікарський засіб, що залишається, повинен бути знищений.

Несумісність.

Анапірон не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 100 мл препарату у флаконі, по 1 флакону в плівці в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Хашра № 520, Бхагванпур, Руркі, Харідвар, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.