ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПараМОЛ

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

100 мл розчину (1 контейнер) містить парацетамолу 1000 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), динатрію фосфат дигідрат, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до світло-жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Парацетамол чинить болезаспокійливу та жарознижувальну дію. Механізм дії полягає у блокуванні циклооксигенази (ЦОГ) I і II тільки у центральній нервовій системі, впливаючи на центри болю й терморегуляції. У збуджених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, що пояснює майже повну відсутність протизапального ефекту. Відсутність впливу на синтез простагландинів у периферичних тканинах обумовлює відсутність у нього негативного впливу на водно-сольовий обмін (затримка натрію й води) і слизову травного тракту.

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 близько 1 л/кг. Парацетамол слабо 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 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 Р450 з утворенням проміжного метаболіту (N-ацетилбензохініноміну), що 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. 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 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 − близько 3,5 години. Порівняно з дорослими у дітей віком до 10 років суттєво знижена кон'югація з глюкуроновою кислотою та підвищена – із сульфатами.

Таблиця 1

Фармакокінетичні величини відповідно до віку (стандартизований кліренс,
* $CL_{std}/F_{перорал}$ (л·год$^{-1}$ 70 кг$^{-1}$))

Вік	Маса тіла (кг)	$CL_{std}/F_{перорал}$· (л·год$^{-1}$ 70 кг$^{-1}$)
40 тижнів від зачаття	3,3	5,9
постнатальний вік:		
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 CL (кліренсу).

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.

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 або до гідрохлориду пропацетамолу (проліки парацетамолу), або до одного з допоміжних речовин.

■ Тяжка гепатоцелюлярна недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид вдвічі знижує кліренс парацетамолу шляхом пригнічення його кон’югації з глюкуроновою кислотою, тому при комбінованій терапії з пробенецидом дозу парацетамолу потрібно знизити.

Саліциламід може збільшувати період напіввиведення парацетамолу з організму.

Індуктори мікросомального окиснювання у печінці (фенітоїн, етанол, барбітурати, рифампіцин, фенілбутазон, трициклічні антидепресанти) можуть посилювати ризик розвитку тяжких печінкових розладів навіть при незначному передозуванні (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). Тому слід контролювати МНВ у період одночасного застосування, а також протягом одного тижня після завершення лікування парацетамолом.

Слід з обережністю застосовувати парацетамол одночасно з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціюався з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком, як наслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

УВАГА! Ризик медичної помилки

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

Тому застосовувати лікарський засіб Парамол, розчин для інфузій 1000 мг/100 мл, необхідно з обережністю, а при призначенні обов’язково вказувати і загальну дозу в міліграмах (мг), і об’єм загальної дози в мілілітрах (мл).

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

Рекомендується використовувати відповідний анальгетик перорально, як тільки цей шлях введення стане можливим.

Ризик розвитку ушкоджень печінки при лікуванні парацетамолом зростає у хворих із алкогольним гепатозом.

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

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

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

З метою уникнення ризику передозування необхідно бути впевненим в 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»).

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA), зокрема 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, а також ті, хто застосовує максимальні добові дози парацетамолу. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг, включаючи визначення рівня 5-оксопроліну в сечі. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Парацетамол може спричинити серйозні шкірні реакції. Пацієнтів слід поінформувати про ранні ознаки серйозних шкірних реакцій, і застосування препарату слід припинити при першій появі висипу або інших ознак гіперчутливості.

З обережністю застосовують препарат у випадку:

− гепатоцелюлярної недостатності;

− тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв);

− хронічного алкоголізму;

− хронічного недоїдання (зниження резерву глутатіону в печінці);

− зневоднення.

Парамол, розчин для інфузій 1000 мг/100 мл, містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 100 мл розчину, тобто майже вільний від натрію.

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 під час вагітності не вказують на підвищення ризику вад розвитку плода.

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

Але парацетамол у період вагітності слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, при найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого часу і при найменшій можливій частоті.

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.

Парамол, розчин для інфузій 1000 мг/100 мл, застосовують внутрішньовенно.

Дозування залежить від маси тіла пацієнта.

Дозування дорослим, підліткам та дітям з масою тіла більше 33 кг (див. табл. 2).

Таблиця 2

Маса тіла пацієнта	Одноразова доза	Об'єм на один прийом	Максимальний об'єм препарату 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, але не більше 3 г
> 50 кг (за наявності факторів ризику розвитку гепато-токсичності)	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 щонайменше 4 години. Курс лікування зазвичай не перевищує 4 інфузій протягом однієї доби.

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

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

Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю.

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

Пацієнти, які хронічно недоїдають (мають низький запас печінкового глутатіону), у стані дегідратації, з гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним алкоголізмом: максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г.

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 ПАРАМОЛ розчин для інфузій. Така невідповідність може спричинити випадкове передозування та навіть летальний наслідок. При виписуванні рецептів слід вказувати загальну дозу і **в мг,** і **в мл.**

Розчин парацетамолу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин.

Засіб слід застосувати негайно після відкриття упаковки.

Будь-яку кількість невикористаного розчину для інфузій слід знищити.

Не використовувати, якщо герметичність порушена або вміст контейнера непрозорий.

Діти.

ПАРАМОЛ, розчин для інфузій, застосовують для дітей з масою тіла більше 33 кг.

Передозування.

Ризик ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, холестатичний гепатит,

цитолітичний гепатит, печінкову недостатність) зростає в осіб літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюваннями 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 зазвичай проявляються протягом перших 24 годин і включають нудоту, блювання, анорексію, блідість, біль у животі. Передозування у дорослих може бути при одноразовому введенні у дозі 7,5 г та більше, 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 смерті пацієнта. Протягом 12−48 годин зростає рівень печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази), лактатдегідрогенази, білірубіну та зменшується рівень протромбіну.

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

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 в усіх продуктах парацетамолу, побічні реакції на лікарський засіб виникають рідко (>1/10000, <1/1000) або дуже рідко (<1/10000), вони описані нижче:

Загальні розлади:

часто: нездужання.

З боку серцево-судинної системи:

часто: артеріальна гіпотензія,

дуже рідко: тахікардія.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: зростання рівня печінкових трансаміназ.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

дуже рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи:

дуже рідко: анафілактичний шок, реакції підвищеної чутливості.

Реакції у місці введення:

дуже рідко: біль та печіння, еритема, припливи, свербіж.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

дуже рідко: висип, кропив'янка*, серйозні шкірні реакції***

Примітка:

*Повідомлялося про дуже рідкісні випадки реакцій гіперчутливості у вигляді анафілактичного шоку, кропив'янки, висипу, які вимагали припинення лікування.

**Повідомлялося про випадки серйозних шкірних реакцій, які вимагали припинення лікування.

Порушення метаболізму та харчування:

невідомо (не можна оцінити за наявними даними): метаболічний ацидоз з високим аніонним розривом.

Опис окремих побічних реакцій.

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком.

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

Звітування про підозрювані побічні реакції.

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 їх 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.

18 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС в оригінальній упаковці.

Не охолоджувати. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 мл препарату в контейнері з поліпропілену. По 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 82111, Львівська обл., м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85.

Заявник.

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 82111, Львівська обл., м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85.