

## 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 блідо рожево-помаранчевого кольору (сприйняття може змінюватися), вільний від часточок.

**Фармакотерапевтична група.** Анальгетики 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

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 Парацетамолом Б. Браун 10 мг/мл у кількості 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 Парацетамолу 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 важкому 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 % виводяться у незмінному 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 глюкуронід та більше сульфатних кон'югатів, ніж у дорослих.

Таблиця 1

Пов'язані з віком фармакокінетичні значення  
(стандартизований кліренс,  $*CL_{std}/F_{oral}$  (л×год<sup>-1</sup>×70 кг<sup>-1</sup>))

| Вік                        | Маса тіла (кг) | $CL_{std}/F_{oral}$<br>(л×год <sup>-1</sup> ×70 кг <sup>-1</sup> ) |
|----------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------|
| 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 випадках 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 важкими порушеннями нирок, ніж у здорових людей. Тому при введенні парацетамолу пацієнтам з важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 30$  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. У пацієнтів цієї категорії нема необхідності коригувати дозування препарату.

### **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.

Випадки важкої печінкової недостатності.

### ***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 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 (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 високим аніонним дефіцитом, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»)**

### ***Особливості застосування.***

Тривале або часте застосування препарату не рекомендується. Рекомендується використовувати відповідну анагетичну 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 дуже важкого пошкодження 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 препарату, причому пік вираженості проявляється, як правило, через 4-6 днів. Лікування антидотом повинно бути проведене щонайшвидше (див. Розділ «Передозування»).

Парацетамол необхідно застосовувати з обережністю при:

- печінковій недостатності;
- важкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв (див. Розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»);
- хронічному алкоголізмі;
- хронічному недоїданні (низькі запаси глутатіону печінки);
- зневодненні;
- у пацієнтів, які страждають на генетично зумовлену недостатність Г-6-ФД (фавізм), можливе виникнення гемолітичної анемії через понижену доступність глутатіону після введення парацетамолу.

**Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з високим аніонним дефіцитом, 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.**

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Великий обсяг даних щодо застосування у вагітних жінок 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 непереконливі 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 орального 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.**

Флакони об'ємом 100 мл призначені лише для дорослих, підлітків та дітей з масою тіла більше 33 кг.

Флакони об'ємом 50 мл призначені лише для маленьких дітей ясельного віку та 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 контейнера, що використовують, залежать винятково від маси тіла пацієнта. Об'єм, що вводиться, не повинен перевищувати визначену дозу. У разі необхідності потрібний об'єм необхідно розвести у відповідному розчині для інфузії перед введенням або слід використовувати шприцевий насос.

Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл можна використовувати в нерозведеному вигляді і при необхідності – розбавляти в 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для інфузії або 50 мг/мл (5 %) розчину глюкози для інфузії, або комбінації обох розчинів до однієї десятої препарату.

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

| Ампула 10 мл       |                       |                        |                                                                                                                                    |                                  |
|--------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Маса тіла пацієнта | Доза на одне введення | Об'єм на одне введення | Максимальний об'єм Парацетамолу Б. Браун 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла для групи пацієнтів (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 Парацетамолу Б. Браун 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла для групи пацієнтів (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 Парацетамолу Б. Браун 10 мг/мл на одне введення залежно від верхньої межі маси тіла для групи пацієнтів (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, яка 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, що важать менше, потребують менших об'ємів.

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

Протягом 24 годин можна вводити не більше 4 доз.

Важка ниркова недостатність

При дозуванні парацетамолу у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 30$  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*

Для внутрішньовенного застосування.

Розчин парацетамолу вводять у вигляді 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

### Пацієнти з масою тіла $\leq 10$ кг

Об'єм, який необхідно ввести, потрібно вилучити з контейнера 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 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 7,5 мл на дозу.

Для дотримання дозування користувач повинен звертатися з інформацією про препарат.

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

Лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний розчин слід утилізувати.

Перед введенням препарату слід візуально перевірити його на наявність будь-яких частинок та знебарвлення. Дозволяється використання тільки якщо розчин є прозорим, безбарвним або злегка рожево-помаранчевим (сприйняття кольору може відрізнятися), а контейнер та його кришка не пошкоджені.

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

*Діти.*

Флакони об'ємом 100 мл призначені лише для дітей з масою тіла більше 33 кг.

Флакони об'ємом 50 мл призначені лише для маленьких дітей ясельного віку та 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 пошкодження 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, у випадках хронічного алкоголізму, у пацієнтів із хронічним недоїданням та у пацієнтів, які отримують ферментні індуктори. Передозування може бути летальним у цих випадках.

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.

Незалежно від наявності та вираженості можливих порушень функції печінки, у випадку передозування може розвинути симптоматика гострої ниркової недостатності.

Передозування у кількості 7,5 г і більше парацетамолу при одноразовому введенні у дорослих або 140 мг/кг маси тіла при одноразовому введенні у дітей спричиняє цитоліз печінки, який може призвести до повного і незворотного некрозу, що спричиняє гепатоцелюлярну недостатність, метаболічний ацидоз та енцефалопатію, що може призвести до коми та летального наслідку. Одночасно спостерігається підвищення рівня трансаміназ печінки (АСТ, АЛТ), лактатдегідрогенази та білірубіну 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 візьміть 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 важких випадках

може знадобитися трансплантація печінки.

### **Побічні реакції.**

Як і у всіх продуктах парацетамолу, побічні реакції препарату виникають рідко ( $\geq 1/10000$  до  $1/1000$ ), або дуже рідко ( $< 1/10000$ ). Вони описані нижче:

| Системи чи органи                            | Рідко<br>( $\geq 1/10000$ до<br>$< 1/1000$ ) | Дуже рідко<br>( $< 1/10000$ )            | Невідомо<br>(неможливо оцінити<br>з наявних даних) |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| З боку кровоносної та лімфатичної систем     | —                                            | Тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія | —                                                  |
| З боку імунної системи                       | —                                            | Реакція гіперчутливості (1, 3)           | —                                                  |
| Кардіологічні порушення                      | —                                            | —                                        | Тахікардія (2)                                     |
| З боку судинної системи                      | Гіпотензія                                   | —                                        | Припливи (2)                                       |
| З боку гепатобіліарної системи               | Підвищений рівень печінкових трансаміназ     | —                                        | —                                                  |
| 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, починаючи від простих шкірних висипів або кропив'янки до анафілактичного шоку, і вони потребують припинення лікування.

(2) Поодинокі випадки.

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

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

### **Термін придатності.**

Закритий контейнер

2 роки

### *Після першого відкриття*

Інфузію необхідно починати одразу після приєднання контейнера 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 препарат слід використовувати негайно.

### **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.**

Карретера де Терраса 121, 08191 Рубі (Барселона), Іспанія/Carretera de Terrassa 121, 08191 Rubi (Barcelona), Spain.