

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

БЛІМОЛ
(попередня назва ІФІМОЛ)
розчин для інфузій, 10 мг/мл
(МНН – парацетамол)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Розчин для інфузій ІФІМОЛ® 10 мг/мл показаний дорослим, підліткам та дітям вагою понад 33 кг для короткочасного лікування помірного болю, особливо після операції, а також для короткочасного лікування лихоманки, коли внутрішньовенне введення клінічно виправдане терміною потребою лікування болю або гіпертермії та/або коли інші шляхи введення неможливі.

Біль – це складне біологічне явище, яке може бути спричинене кількома захворюваннями або станами. Прикладами різних больових станів є післяопераційний біль, біль, спричинений захворюваннями опорно-рухового апарату та біль, пов'язаний з раком. Біль може локалізуватися в одній ділянці тіла, наприклад, у спині або животі, або може відчуватися по всьому тілу, наприклад, у м'язах, спричинених грипом. Біль може тривати короткий час або тривати після загоєння травми та стати хронічним.

Лихоманка – це тимчасове підвищення температури тіла (гіпертермія) у відповідь на хворобу або недугу. Лихоманка відіграє ключову роль у захисті організму від інфекції шляхом активації імунної системи. Лихоманка зазвичай не є небезпечною, але іноді надмірна гіпертермія може спричинити небезпечне підвищення температури тіла.

Точну поширеність болю та лихоманки важко оцінити, але їх можна вважати дуже поширеними симптомами.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Біль може бути шкідливим або навіть обмежувати пацієнта. Біль знижує якість життя, а також може обмежувати працездатність. Тому важливе належне та ефективне лікування болю. Тимчасове підвищення температури тіла, спричинене гострими захворюваннями, зазвичай добре переноситься здоровими дорослими. Однак тривале або екстремальне підвищення температури може бути шкідливим, і в таких випадках важливо знизити температуру.

Розчин для інфузій ІФІМОЛ® 10 мг/мл показаний як дорослим, так і дітям. Діючою речовиною є парацетамол, який впливає на центральні нервові центри, що регулюють температуру тіла, збільшує тепловіддачу та знижує температуру. Точний механізм знеболювальних властивостей невідомий. Парацетамол, як і інші знеболювальні (такі як нестероїдні протизапальні лікарські засоби, НПЗП), може викликати побічні ефекти. Тому лікування в оптимальному випадку має бути лише короткочасним, а використовувані дози повинні бути найнижчими ефективними. Парацетамол відомий як безпечніший варіант для шлунка з точки зору побічних ефектів (кровотечі та виразок) порівняно з НПЗП.

Докази ефективності лікарського засобу ІФІМОЛ®

У рандомізованому, контрольованому, подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами у пацієнтів з помірним та сильним болем після операції на третьому молярі порівнювали інфузійну форму ацетамінофену (парацетамолу) 1 г (n = 51) з пропацетамолом 2 г (n = 51) та плацебо (n = 50). Ефективність лікування оцінювали в умовах клініки протягом 6 годин після початку 15-хвилинної інфузії. Значні ефекти порівняно з плацебо (P < 0,01) були отримані як при активному лікуванні щодо знеболення, різниці інтенсивності болю за 100-мм візуальною аналоговою шкалою, так і за категоріальною шкалою (за винятком пропацетамолу через 6 годин). Значних відмінностей між активними групами не було відзначено, за винятком різниці через 1 годину. Зважені за шість годин суми первинних оцінок показали значно кращу ефективність, ніж у плацебо (P < 0,0001), та відсутність різниці між активними методами лікування. Медіана часу до початку знеболення за секундоміром для активного лікування становила 6–8 хвилин після початку інфузії. Активні методи лікування продемонстрували порівнянну ефективність зі значно довшою тривалістю знеболення та кращою загальною

оцінкою пацієнтів порівняно з плацебо. Частота пацієнтів, які повідомляли про локальний біль у місці інфузії, була значно меншою після внутрішньовенного введення ацетамінофену або плацебо (0%) порівняно з пропацетамолом (49%). Таким чином, ацетамінофен 1 г та пропацетамол 2 г перевершували плацебо щодо знеболювальної ефективності, з частішою частотою виникнення локального болю в місці інфузії при введенні пропацетамолу. (Philip Lange Moller et al. 2005).

Знеболювальну ефективність та безпеку пропацетамолу, ін'єкційного проліку ацетамінофену (парацетамол), вивчали у 87 дітей (36 хлопчиків, 51 дівчинка; вік 6–13 років; середній вік 9,5 років) одразу після операції на кінцівках. За допомогою подвійного сліпого, рандомізованого дизайну з паралельними групами порівнювали ефекти одноразової внутрішньовенної інфузії 30 мг·кг⁻¹ пропацетамолу (тобто 15 мг·кг⁻¹ ацетамінофену) з одноразовою ін'єкцією плацебо (PL). Ефективність оцінювали за балами болю, що оцінювалися за чотирибальною вербальною шкалою, п'ятибальною візуальною шкалою (обличчя) та за чотирибальною вербальною шкалою полегшення до введення (T0) та через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 годин після введення. Зрештою, загальну ефективність оцінював лікар за п'ятибальною вербальною шкалою. Пропацетамол статистично перевершував плацебо за всіма критеріями оцінки. Було зареєстровано сім побічних ефектів: п'ять у групі пропацетамолу та два у групі плацебо. Пропацетамол у дозі 30 мг·кг⁻¹ забезпечував значно більший знеболювальний ефект, ніж плацебо, у дітей після ортопедичних операцій. (J. C Granry et al. 1997).

У цьому дослідженні оцінювали вплив парацетамолу на час виникнення сенсорної та моторної блокади, біль від джгута та післяопераційне знеболювання при додаванні до лідокаїну під час внутрішньовенної регіональної анестезії (IVRA). Шістдесят пацієнтів, які перенесли операцію на кисті, були випадковим чином та сліпо розділені на три групи. Усі групи отримували лідокаїн IVRA (3 мг/кг), розведений фізіологічним розчином до загального об'єму 40 мл. Група 1 отримувала лідокаїн IVRA плюс внутрішньовенний фізіологічний розчин, група 2 отримувала суміш лідокаїну та парацетамолу (300 мг) IVRA плюс внутрішньовенний фізіологічний розчин, а група 3 отримувала лідокаїн IVRA плюс внутрішньовенний парацетамол (300 мг). Під час операції оцінювали час виникнення сенсорної та моторної блокади, біль від джгута та використання знеболювальних лікарських засобів. Після здуття джгута відзначали бали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) через 1, 2, 4, 6, 12 та 24 години, час до першої потреби в знеболювальних лікарських засобах, загальне споживання знеболювальних лікарських засобів протягом перших 24 годин та побічні ефекти. У 2-й групі початок рухової блокади був коротшим, а відновлення рухової та сенсорної блокади – значно довшим (P<0,05). Інтраопераційні показники за шкалою VAS через 20, 30 та 40 хвилин після операції були значно нижчими у 2-й групі (P<0,05). Інтраопераційне споживання фентанілу (78±12, 58±14, 78±11 мкг відповідно) та кількість пацієнтів, яким знадобився фентаніл від болю від джгута (13 пацієнтів, 3 пацієнти, 9 пацієнтів відповідно), були значно меншими у 2-й групі (P <0,05). Час до післяопераційного введення фентанілу також був подовженим (15±6, 25±5, 15±4 хв відповідно) у 2-й групі (P <0,05). Якість хірургічної анестезії була кращою у 2-й групі (P <0,05). Післяопераційні показники за шкалою VAS та час початкової потреби в анальгетиці були подібними в обох групах; однак, загальна кількість використаного диклофенаку була меншою у 2-й групі (P <0,05). Додавання парацетамолу під час IVRA з лідокаїном зменшило біль від джгута, покращило якість анестезії та зменшило післяопераційне споживання анальгетиків (Huseyin Sen et al; 2009).

Дослідження було розроблено для порівняння внутрішньовенного кеторолаку з ректальним ацетамінофеном для знеболення та кровотечі у дітей, які перенесли тонзилектомію. Автор обстежив 50 пацієнтів віком від 2 до 15 років, які перенесли тонзилектомію з аденоїдектомією або без неї. У рандомізованому, проспективному подвійному сліпому дослідженні пацієнтам було призначено або кеторолак (1 мг/кг), або ректальний ацетамінофен (35 мг/кг). Кровотечу оцінювали шляхом вимірювання внутрішньоопераційної крововтрати та відзначення додаткових заходів, необхідних для досягнення гемостазу. Час кровотечі також вимірювали до та під час операції. Біль оцінювали за стандартною об'єктивною шкалою болю протягом перших 3 годин. Постійний біль лікували морфіном, ацетамінофеном та кодеїном і реєстрували протягом 24 годин. Кров для визначення рівня ацетамінофену брали через 20 та 40 хвилин

після введення досліджуваних лікарських засобів. Оцінка болю суттєво не відрізнялася між групами кеторолаку та ацетаминофену. Більшості пацієнтів в обох групах знадобилися додаткові опіоїди в післяопераційному періоді. Рівні ацетаминофену були нижчими за терапевтичний діапазон. Час інтраопераційної кровотечі був нормальним у всіх пацієнтів, але крововтрата була значно вищою в групі кеторолаку (2,67 мл/кг) порівняно з групою ацетаминофену (1,44 мл/кг), $P = 0,025$. У групі кеторолаку знадобилося значно більше заходів для досягнення гемостазу ($P = 0,012$). Ми робимо висновок, що кеторолак не є ефективнішим, ніж високі дози ректального ацетаминофену для знеболення у пацієнта, який переніс тонзилектомію. Гемостаз під час тонзилектомії був значно важче досягти у пацієнтів, які отримували кеторолак (Lynn M. Rusey et al; 1995).

Внутрішньовенне введення ацетаминофену (парацетамолу) продається в Європі для лікування гострого болю. Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з трьома паралельними групами з повторними дозами для оцінки анальгетичної ефективності та безпеки внутрішньовенного введення ацетаминофену порівняно з його проліком (пропацетамол) та плацебо. Пропацетамол доступний у багатьох європейських країнах понад 20 років. Після ортопедичної операції пацієнти, які повідомляли про помірний або сильний біль, отримували 1 г внутрішньовенного ацетаминофену, 2 г пропацетамолу або плацебо з інтервалами в 6 годин протягом 24 годин. Пацієнтам дозволялося внутрішньовенне «рятівне» введення морфіну для знеболення, контрольованого пацієнтом. Інтенсивність болю, полегшення болю та використання морфіну вимірювалися через вибрані проміжки часу. Безпека контролювалася шляхом повідомлення про побічні ефекти, клінічного обстеження та лабораторних досліджень. Сто п'ятдесят один пацієнт (внутрішньовенний ацетаминофен: 49; пропацетамол: 50; плацебо: 52) отримав принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу. Групи, які вводили внутрішньовенний ацетаминофен та пропацетамол, суттєво відрізнялися від групи плацебо щодо знеболення від 15 хвилин до 6 годин ($P < 0,05$) та медіани часу до початку рятувальної терапії морфіном (ацетаминофен внутрішньовенно: 3 години; пропацетамол: 2,6 години; плацебо: 0,8 години). Внутрішньовенне введення ацетаминофену та пропацетамолу значно знизило споживання морфіну протягом 24-годинного періоду: загальна доза морфіну, отримана протягом 24 годин, становила $38,3 \pm 35,1$ мг для внутрішньовенного ацетаминофену, $40,8 \pm 30,2$ мг для пропацетамолу та $57,4 \pm 52,3$ мг для плацебо, що відповідає зменшенню на -33% (19 мг) та -29% (17 мг) для внутрішньовенного ацетаминофену та пропацетамолу відповідно. Побічні ефекти, пов'язані з лікарським засобом, були зареєстровані у 8,2%, 50% (більшість з них місцевого характеру) та 17,3% пацієнтів, які отримували внутрішньовенне введення ацетаминофену, пропацетамолу та плацебо відповідно. Внутрішньовенне введення ацетаминофену в дозі 1 г протягом 24 годин пацієнтам з помірним та сильним болем після ортопедичної операції забезпечило швидке та ефективне знеболення і добре переносилося (Raymond S. Sinatra et al; 2005).

Для зменшення болю при ін'єкціях пропофолу використовувалися різні методи та лікарські форми пропофолу, але це питання залишається невирішеним. Автор мав на меті дослідити вплив попереднього введення ацетаминофену внутрішньовенно на біль при ін'єкціях пропофолу. Сто п'ятдесят пацієнтів за класифікацією ASA I-II, які перенесли загальну анестезію, були випадковим чином розподілені на три групи. У поверхневу променеку вену лівої руки було введено катетер 20-го калібру, і після оклюзії венозного дренажу пацієнти груп I, II та III попередньо отримували 40 мг лідокаїну у фізіологічному розчині, 50 мг ацетаминофену внутрішньовенно та 5 мл фізіологічного розчину відповідно. Оклюзія була знята через 2 хвилини, і чверть загальної дози пропофолу була введена у вену протягом 5 секунд. Під час ін'єкції як розчину для попередньої обробки, так і пропофолу біль пацієнтів оцінювався та реєструвався як 0–3, що відповідає відсутності, легкому, помірному або сильному болю відповідно. Для статистичного аналізу використовувалися критерії χ^2 та Краскела-Уолліса. Для всіх аналізів відмінності вважалися значущими при $P < 0,05$. Характеристики пацієнтів були подібними в обох групах. Частота болю після ін'єкції пропофолу в контрольній групі, групі з внутрішньовенним введенням ацетаминофену та лідокаїну становила 64%, 22% та 8% відповідно ($P < 0,05$). Попереднє лікування

внутрішньовенним ацетамінофеном, здається, є ефективним для зменшення болю під час внутрішньовенного введення пропофолу (O Canbay et al; 2008).

Хоча ацетамінофен широко застосовується та добре переноситься дітьми, його ефективність та безпека не були з'ясовані при поєднанні з опіоїдом для внутрішньовенного післяопераційного знеболення під контролем батьків/медсестер. У цьому проспективному, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні взяли участь шістдесят три дитини (віком від 6 до 24 місяців), які перенесли планову уретеронеоцистостомію. Після операції анальгетичний насос був запрограмований на подачу фентанілу з базальною швидкістю інфузії 0,25 мг/кг(-1)/год(-1) та болюсно 0,25 г/кг після навантажувальної дози 0,5 г/кг. У групі фентанілу та ацетамінофену ацетамінофен одночасно вводили у вигляді суміші розчинів з базальною швидкістю інфузії 1,5 мг/кг(-1)/год(-1) та болюсно 1,5 мг/кг після навантажувальної дози 15 мг/кг, тоді як групі фентанілу вводили фізіологічний розчин. Післяопераційні показники болю були подібними в обох групах. Загальна доза (мікрограмів на кілограм на день, середнє значення \pm стандартне відхилення) фентанілу в 1-й (8,3 \pm 3,7 проти 18,1 \pm 4,6, P=0,021) та 2-й (7,0 \pm 2,4 проти 16,6, P=0,042) після операції була значно меншою в групі фентанілу-ацетамінофену порівняно з групою фентанілу. Частота блювання (16,1 проти 56,3%, P=0,011) та седативного ефекту (9,7 проти 46,9%, P=0,019) була значно нижчою в групі фентанілу-ацетамінофену, ніж у групі фентанілу. Ацетамінофен має значний ефект, що зменшує вплив фентанілу, та зменшує побічні ефекти при поєднанні з фентанілом для внутрішньовенного знеболення під контролем батьків/медсестер для післяопераційного лікування дитячого болю (Jeong-Yeon Hong et al; 2010).

Ацетамінофен (парацетамол) окремо або в комбінації з іншими анальгетиками широко використовується для післяопераційного знеболення. Хоча ацетамінофен та нестероїдні протизапальні лікарські засоби пригнічують функцію тромбоцитів, циклооксигеназа-2 (COX-2), яка селективно інгібує коксиби, не впливає на функцію тромбоцитів. Автори вивчали вплив комбінації парекоксибу внутрішньовенно та ацетамінофену на функцію тромбоцитів у здорових добровольців. Вісімнадцять здорових чоловіків-добровольців (22–33 роки) отримували ацетамінофен 1 г внутрішньовенно, парекоксиб 40 мг + ацетамінофен 1 г або плацебо у подвійному сліпому перехресному дослідженні. Функцію тромбоцитів оцінювали за допомогою фотометричної агрегометрії та вимірювання вивільнення тромбоксану B2. Концентрації ацетамінофену в плазмі вимірювали за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії. Агрегація тромбоцитів (медіана площі під кривою), викликана арахідоною кислотою 500 мМ, становила 24,6, 3,9 та 4,2 \cdot 10³ одиниць площі (P=0,02, усі групи) після плацебо, ацетамінофену та парекоксибу+ацетамінофену відповідно. Пригнічення агрегації тромбоцитів не виявило різниці між ацетамінофеном окремо та комбінацією (P=0,82). Агрегація, викликана арахідоною кислотою 750 або 1000 мМ, аденозиндифосфатом (АДФ) 1,5 або 3 мМ або адреналіном 5 мМ, не показала різниці між групами. Вивільнення тромбоксану B2 у відповідь на АДФ пригнічувалося подібним чином як ацетамінофеном, так і комбінацією. Концентрації ацетамінофену в плазмі були подібними після ацетамінофену та комбінації. Ацетамінофен та парекоксиб не виявляли взаємодії щодо пригнічення функції тромбоцитів. У поєднанні вони викликають легкий ступінь пригнічення ЦОГ-1, що відповідає дії окремого ацетамінофену (E. Munsterhjelm et al; 2006).

Метою цього дослідження було оцінити безпеку та динаміку початку жарознижувальної ефективності внутрішньовенного (в/в) ацетамінофену порівняно з пероральним (п/о) ацетамінофеном у лікуванні лихоманки, викликаной ендотоксином. Це рандомізоване, подвійне сліпе, подвійне маніпулятивне дослідження з одноразовою дозою було проведено в одному центрі в Сполучених Штатах за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців з лихоманкою, викликаной ендотоксином, для оцінки жарознижувальної ефективності та безпеки внутрішньовенного введення ацетамінофену 1 г порівняно з пероральним введенням ацетамінофену 1 г протягом 6 годин. Суб'єкти, які досягли достатньої лихоманкової відповіді на тестову дозу референтного стандартного ендотоксину, були випадковим чином розподілені для отримання або внутрішньовенного ацетамінофену та перорального плацебо (n = 54), або перорального ацетамінофену та внутрішньовенного плацебо (n = 51). Первинним результатом ефективності була зважена сума різниці температур від початкового рівня з моменту T₀ до

T120 хвилин. Оцінка безпеки включала побічну дію (АЕ), фізикальний огляд та лабораторні дослідження. Зі 105 учасників дослідження, які отримували досліджуваний лікарський засіб, у 24 виникла блювота протягом 2 годин після введення дози (ацетамінофен перорально, $n = 15$; та ацетамінофен внутрішньовенно, $n = 9$) і були виключені з модифікованої популяції пацієнтів, яка складалася з 36 та 45 учасників, які отримували ацетамінофен перорально та внутрішньовенно відповідно. Хоча це було зроблено для того, щоб не надавати переваги внутрішньовенній формі лікарського засобу, аналіз чутливості, що включав цих учасників, не змінив загальних результатів ефективності. Статистично значущі результати на користь ацетамінофену внутрішньовенно спостерігалися для первинної кінцевої точки (зважена сума різниці температур протягом 120 хвилин, $p = 0,0039$), а також у кожній часовій точці від T30 до T90 хвилин, хоча максимальна середня спостережувана різниця температур становила лише $0,3^{\circ}\text{C}$. Досліджувані лікарські засоби добре переносилися. Частота побічних ефектів була порівнянною між групами внутрішньовенного та перорального введення. Одноразова доза ацетамінофену внутрішньовенно є такою ж безпечною та ефективною для зниження лихоманки, викликаной ендотоксином, як і ацетамінофен перорально. Внутрішньовенне введення ацетамінофену може бути корисним, якщо пацієнти не переносять перорально або коли бажаний більш ранній початок дії (Peacock WF et al; 2011).

Внутрішньовенний парацетамол (rINN)/внутрішньовенний ацетамінофен (USAN) – це знеболювальний та жарознижувальний засіб, рекомендований у всьому світі як засіб першої лінії для лікування болю та лихоманки у дорослих та дітей. У подвійних сліпих клінічних дослідженнях одноразова або багаторазова доза парацетамолу 1 г для внутрішньовенного введення зазвичай забезпечувала значно кращу знеболювальну ефективність, ніж плацебо (що визначалося первинними кінцевими точками ефективності) у дорослих пацієнтів, які перенесли стоматологічну, ортопедичну або гінекологічну операцію. Крім того, при оцінці внутрішньовенний парацетамол 1 г зазвичай демонстрував подібну знеболювальну ефективність до біоеквівалентної дози пропацетамолу та знижену потребу в опіоїдних лікарських засобах екстреної допомоги. У дітей, які перенесли хірургічне втручання, рекомендовані дози парацетамолу для внутрішньовенного введення 15 мг/кг суттєво не відрізнялися від пропацетамолу 30 мг/кг для лікування болю та показали неоднозначну знеболювальну ефективність порівняно з внутрішньом'язовим петицидом 1 мг/кг у кількох рандомізованих дослідженнях з активним компаратором-контролем. У рандомізованому дослідженні не меншої ефективності у дітей з лихоманкою, викликаной інфекцією, внутрішньовенне введення парацетамолу 15 мг/кг виявилось не менш ефективним, ніж пропацетамол 30 мг/кг з точки зору жарознижувальної дії. Внутрішньовенне введення парацетамолу добре переносилося в клінічних випробуваннях, маючи профіль переносимості, подібний до плацебо. Крім того, побічні реакції, що виникають при застосуванні внутрішньовенної форми парацетамолу, є надзвичайно рідкісними ($<1/10\ 000$) (Duggan ST et al; 2009).

Внутрішньовенну форму парацетамолу та внутрішньовенну форму пропацетамолу (проліквів парацетамолу) порівнювали у дітей з гострою лихоманкою, спричиненою інфекцією, щоб визначити жарознижувальну ефективність та безпеку протягом 6-годинного періоду після введення. Загалом 67 пацієнтів віком від 1 місяця до 12 років з ректальною температурою тіла від $38,5^{\circ}\text{C}$ до 41°C були рандомізовані для отримання або внутрішньовенного парацетамолу 15 мг/кг ($n = 35$), або пропацетамолу 30 мг/кг ($n = 32$) за умов подвійного сліпого дослідження. Не менша ефективність внутрішньовенного парацетамолу порівняно з пропацетамолом була продемонстрована (границя не меншої ефективності = $0,5^{\circ}\text{C}$) шляхом зниження середньої температури тіла на $1,9^{\circ}\text{C}$ у групі внутрішньовенного парацетамолу та зниження на $2,05^{\circ}\text{C}$ у групі пропацетамолу. Різниця у частоті місцевих побічних ефектів була статистично значущою ($p = 0,0134$), причому в групі пропацетамолу було більше місцевих побічних ефектів (9, 28,1%), ніж у групі внутрішньовенного парацетамолу (2, 5,7%). Це подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження демонструє не меншу ефективність одноразового введення 15 мг/кг внутрішньовенного парацетамолу порівняно з 30 мг/кг пропацетамолу з точки зору зниження температури тіла у дітей віком від 1 місяця до 12 років з гострою лихоманкою, спричиненою

інфекцією. Це підтверджує кращу місцеву безпеку внутрішньовенного парацетамолу порівняно з пропацетамолом (Duhamel JF et al; 2007).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпека тривалого застосування парацетамолу у високих дозах або в комбінації з іншими лікарськими засобами під час вагітності не встановлена. Тому цей вид лікування не рекомендується під час вагітності.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Докази безпеки лікарського засобу ІФІМОЛ®

Дослідження безпеки:

Парацетамол є найчастіше призначеним анальгетиком для лікування гострого болю. Ефективність та безпека внутрішньовенних форм парацетамолу залишаються незрозумілими. Було проведено систематичний пошук (численні бази даних, бібліографії, будь-якою мовою, станом на травень 2010 року) рандомізованих контрольованих клінічних випробувань одноразового застосування пропацетамолу або внутрішньовенного парацетамолу для лікування гострого післяопераційного болю у дорослих або дітей. Було включено тридцять шість досліджень за участю 3896 пацієнтів. Для первинного результату 37% пацієнтів (240/367), які отримували пропацетамол або внутрішньовенний парацетамол, відчули щонайменше 50% полегшення болю протягом 4 годин порівняно з 16% (68/527), які отримували плацебо (кількість пацієнтів, необхідних для лікування = 4,0; 95% довірчий інтервал, 3,5–4,8). Частка пацієнтів у групах пропацетамолу або внутрішньовенного парацетамолу, які відчули щонайменше 50% полегшення болю, зменшилася протягом 6 годин. Пацієнтам, які отримували пропацетамол або парацетамол, потрібно було на 30% менше опіоїдів протягом 4 годин та на 16% менше опіоїдів протягом 6 годин, ніж тим, хто отримував плацебо. Однак це не призвело до зменшення побічних ефектів (ПЕ), викликаних опіоїдами. Подібні порівняння між пропацетамолом або парацетамолом внутрішньовенно та активними лікарськими засобами порівняння були або статистично незначущими, або клінічно незначущими, або і тим, і іншим. ПЕ виникали з подібною частотою при застосуванні пропацетамолу або парацетамолу внутрішньовенно та плацебо. Однак біль під час інфузії виникав частіше у тих, хто отримував пропацетамол, порівняно з плацебо (23% проти 1%). Одноразова доза пропацетамолу або парацетамолу внутрішньовенно забезпечує близько 4 годин ефективного знеболення приблизно для 37% пацієнтів з гострим післяопераційним болем. Обидві лікарські форми пов'язані з невеликою кількістю ПЕ, хоча пацієнти, які отримують пропацетамол, мають вищу частоту болю під час інфузії. (E. D. McNicol et al., 2011).

Рекомендована доза парацетамолу для внутрішньовенного (в/в) введення дорослим становить 1 г, проте фармакокінетичні та фармакодинамічні дані свідчать про те, що кращого знеболення можна досягти при початковій дозі 2 г. Було проведено одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з 3 паралельними групами для демонстрації знеболювальної ефективності та безпеки парацетамолу 2 г у/в. Після операції з видалення третього моляра пацієнти, які повідомляли про помірний або сильний біль, отримували одноразову 15-хвилинну інфузію парацетамолу 2 г у/в, парацетамолу 1 г у/в або плацебо. Ефективність та безпеку оцінювали протягом 8 годин. Лабораторні аналізи проводили до та через 48 годин після введення лікарського засобу. Двісті дев'яносто сім пацієнтів (132 = парацетамол 2 г у/в; 132 = парацетамол 1 г у/в; 33 = плацебо) були рандомізовані та завершили дослідження. Загальне полегшення болю протягом 6 годин (TOTPAR6) було значно кращим при парацетамолі 2 г у/в порівняно з парацетамолом 1 г у/в та плацебо ($p < 0,0001$). Показники знеболення при внутрішньовенному введенні парацетамолу 2 г були значно вищими, ніж при внутрішньовенному введенні парацетамолу 1 г та плацебо від T30' до T8h ($p < 0,0001$). Медіана тривалості знеболення була значно довшою після внутрішньовенного введення парацетамолу 2 г порівняно з внутрішньовенним введенням парацетамолу 1 г та плацебо ($p < 0,0001$). Побічні ефекти виникали з однаковою частотою у 3 групах лікування. Клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних аналізів порівняно з вихідним рівнем не спостерігалось. Знеболювальна ефективність початкової дози 2 г внутрішньовенного парацетамолу була вищою за рекомендовану дозу 1 г з точки зору величини та тривалості знеболювального ефекту при післяопераційному болю

після операції на третьому молярі, без суттєвої різниці між групами щодо безпеки. (Gitte I. Juhl et al. 2006).

Побічні реакції

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень парацетамолу у дорослих:

Наступні додаткові побічні реакції, що виникли під час лікування, були зареєстровані дорослими пацієнтами, які отримували ацетамінофен у всіх клінічних дослідженнях (n=1020), що виникали з частотою щонайменше 1 % та з частотою, вищою, ніж у плацебо (n=525).

Розлади шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання

Розлади нервової системи: головний біль

Розлади крові та лімфатичної системи: анемія

Загальні розлади та реакції у місці введення: пірексія, втома, біль у місці інфузії, периферичний набряк.

Дослідження: підвищення рівня аспартатамінотрансферази, порушення дихання

Розлади метаболізму та харчування: гіпокаліємія

Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язові спазми, тризм

Психічні розлади: тривога, безсоння

Розлади дихальної системи, грудної клітки та середостіння: задишка

Судинні розлади: гіпертензія, гіпотензія

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень парацетамолу у дітей:

Наступні додаткові побічні реакції, що виникли під час лікування, були зареєстровані у дітей, які отримували ацетамінофен (n=355), з частотою щонайменше 1%.

Розлади крові та лімфатичної системи: анемія.

Розлади серця: тахікардія.

Розлади шлунково-кишкового тракту: біль у животі, діарея.

Загальні розлади та реакції у місці введення: біль у місці ін'єкції, периферичний набряк, пірексія.

Дослідження: підвищення рівня печінкових ферментів.

Розлади метаболізму та харчування: гіпоальбумінемія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіперволемія.

Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язовий спазм, біль у кінцівках.

Розлади нервової системи: головний біль.

Психіатричні розлади: безсоння.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: олігурія.

Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: набряк легень, гіпоксія, плевральний випіт, стридор, хрипи.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини: періорбітальний набряк, висип.

Судинні розлади: гіпертензія, гіпотензія.

Протипоказання

Парацетамол внутрішньовенно протипоказаний:

- пацієнтам з підвищеною чутливістю до парацетамолу або до пропацетамолу гідрохлориду (проліків парацетамолу) або до однієї з допоміжних речовин.
- у випадках тяжкої гепатоцелюлярної недостатності.

Особливості застосування

Ураження печінки

Застосування парацетамолу в дозах, вищих за рекомендовані, може призвести до ураження печінки, включаючи ризик печінкової недостатності та летального наслідку. Не перевищуйте максимальну рекомендовану добову дозу ацетамінофену. Максимальна рекомендована добова доза ацетамінофену включає всі шляхи введення та всі лікарські засоби, що містять ацетамінофен, включаючи комбіновані лікарські засоби.

Будьте обережні при застосуванні ацетамінофену пацієнтам з такими станами: порушення функції печінки або активне захворювання печінки, алкоголізм, хронічне недоїдання, тяжка гіповолемія

(наприклад, через зневоднення або крововтрату) або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).

Серйозні шкірні реакції

Рідко ацетамінофен може спричиняти серйозні шкірні реакції, такі як гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та токсичний епідермальний некроліз (TEN), які можуть бути летальними. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки серйозних шкірних реакцій, а застосування лікарського засобу слід припинити при першій появі висипу на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

Ризик помилок у лікуванні

Будьте обережні під час призначення, приготування та введення ін'єкцій ацетамінофену, щоб уникнути помилок у дозуванні, які можуть призвести до випадкового передозування та летального наслідку. Зокрема, переконайтеся, що:

- доза в міліграмах (мг) та мілілітрах (мл) не переплутана;
- дозування розраховане на основі ваги для пацієнтів вагою до 50 кг;
- інфузійні насоси правильно запрограмовані; та
- загальна добова доза ацетамінофену з усіх джерел не перевищує максимальні добові норми.

Алергія та гіперчутливість

У постмаркетинговий період надходили повідомлення про випадки гіперчутливості та анафілаксії, пов'язані із застосуванням ацетамінофену. Клінічні ознаки включали набряк обличчя, рота та горла, респіраторний дистрес, кропив'янку, висип та свербіж. Були нечасті повідомлення про анафілаксію, що загрожувала життю, що потребувала невідкладної медичної допомоги. Негайно припиніть прийом ацетамінофену, якщо виникнуть симптоми, пов'язані з алергією або гіперчутливістю. Не використовуйте ацетамінофен пацієнтам з алергією на ацетамінофен.

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобігання
Гіперчутливість	Можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, починаючи від простого шкірного висипу або кропив'янки і закінчуючи анафілактичним шоком.	Повідомте лікаря про наявні алергії.
Гепатоцелюлярна недостатність (випадки хронічного алкоголізму, у пацієнтів з хронічним недоїданням та у пацієнтів, які отримують індуктори ферментів)	Існує ризик ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), особливо у людей літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюваннями печінки, у випадках хронічного алкоголізму.	Ліки протипоказані пацієнтам, які страждають на тяжке захворювання печінки. Пацієнт повинен повідомити свого лікаря, якщо він страждає на захворювання печінки або нирок, зловживання алкоголем або випадки проблем з харчуванням (недоїдання) чи зневоднення. Ліки буде призначено та введено лікарем. У дорослих пацієнтів з гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним зловживанням алкоголем, хронічним недоїданням (низькими запасами печінкового глутатіону), зневодненням максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г.

<p>Пошкодження печінки/порушення функції печінки (пацієнти з наявними захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, недоїданням, зневодненням, дорослі з недостатньою вагою)</p>	<p>Клінічні симптоми та ознаки ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зазвичай спостерігаються через два дні прийому лікарського засобу, а пік зазвичай спостерігається через 4-6 днів. У певних групах пацієнтів, таких як алкоголіки, аноректики або пацієнти з виснаженням, ризик побічних ефектів на печінку підвищується.</p>	<p>Слід уникати одночасного застосування інших лікарських засобів, що містять парацетамол. Пацієнтам з порушенням функції печінки парацетамол не слід застосовувати. Цим пацієнтам рекомендується звернутися до лікаря/фармацевта перед застосуванням парацетамолу. Парацетамол не рекомендується для тривалого застосування та застосування в максимальних дозах, особливо алкоголікам, анорексікам або пацієнтам з виснаженням, оскільки ці групи пацієнтів мають підвищений ризик пошкодження печінки. У разі передозування, незважаючи на відсутність значних ранніх симптомів, пацієнта слід направити до лікарні, де слід перевірити функцію печінки та, за потреби, призначити речовину з протидіючою дією (антидот).</p>
<p>Тяжка ниркова недостатність</p>	<p>У випадках тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв) виведення парацетамолу дещо уповільнюється, період напіввиведення коливається від 2 до 5,3 годин.</p>	<p>При призначенні парацетамолу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) рекомендується збільшити мінімальний інтервал між кожним прийомом до 6 годин.</p>
<p>Взаємодія ліків з лікарськими засобами, що запобігають утворенню тромбів (антикоагулянти)</p>	<p>Супутнє застосування антикоагулянтів парацетамолу (4 г на день протягом щонайменше 4 днів) з пероральними антикоагулянтами може призвести до незначних коливань значень МНО. У цьому випадку слід проводити посилений моніторинг значень МНО під час одночасного застосування, а також протягом 1 тижня після припинення лікування</p>	<p>Може знадобитися ретельніший контроль дії антикоагулянту. Ліки будуть призначені та введені на розсуд лікаря.</p>

	парацетамолом.	
Взаємодія лікарського засобу з речовинами, що є індукторами ферментів	Існує ризик ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), особливо у людей літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюваннями печінки, у випадках хронічного алкоголізму, у пацієнтів із хронічним недоїданням та у пацієнтів, які отримують індуктори ферментів.	Якщо пацієнт приймає ліки, що індують ферменти, йому/їй рекомендується проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати парацетамол. Парацетамол та алкоголь не слід вживати разом.
Хронічне недоїдання (низькі запаси глутатіону в печінці)	У пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як сепсис, що супроводжуються зниженим рівнем глутатіону, парацетамол може підвищити ризик метаболічного ацидозу. Симптоми метаболічного ацидозу включають глибоке, прискорене або утруднене дихання, нудоту, блювання та втрату апетиту.	У разі виникнення таких симптомів негайно зверніться до лікаря.
Супутнє застосування з пробенецидом/саліцилатами	Пробенецид спричиняє двократне зниження кліренсу парацетамолу, пригнічуючи його кон'югацію з глюкуроною кислотою. Саліцилати також можуть збільшувати період напіввиведення парацетамолу.	Повідомте лікаря, якщо ви вже приймаєте ці ліки. Слід розглянути питання про зменшення дози парацетамолу при одночасному лікуванні пробенецидом.
Супутнє застосування з ізоніазидом	Супутнє застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому.	Повідомте лікаря, якщо вже приймаєте цей лікарський засіб. Не слід перевищувати дози парацетамолу, призначені лікарем.
Передозування	Певні групи пацієнтів мають особливий ризик передозування: пацієнти літнього віку, маленькі діти, особи з печінковою недостатністю, хронічне зловживання алкоголем, пацієнти з нутритивною дистрофією та ті, хто одночасно приймає лікарські засоби, що призводять до індукції ферментів. У таких випадках передозування може мати летальний наслідок. Супутнє застосування з іншими лікарськими засобами, що містять парацетамол, підвищує ризик передозування.	Пацієнтам надається інструкція щодо правильної та максимальної добової дози. Пацієнтам із захворюваннями печінки не можна застосовувати парацетамол. Максимальне та тривале застосування парацетамолу не рекомендується пацієнтам з алкоголізмом, анорексією або недоїданням. Інші лікарські засоби, що містять парацетамол, не слід застосовувати одночасно з парацетамолом.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)
Застосування високих доз	Це може призвести до розладів ЦНС, а саме запаморочення, психомоторного збудження та дезорієнтації; розладів сечовивідної системи – нефротоксичності (ниркової коліки, інтерстиціального нефриту, папілярного некрозу); розладів шлунково-кишкового тракту – гепатонекрозу.

Відсутня інформація

Відсутня інформація	Що відомо
Застосування під вагітності	Дані щодо негативного впливу парацетамолу при внутрішньовенно застосуванні на розвиток плода або фетотоксичної дії відсутні, лікарський засіб слід використовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику, а під час лікування лікарським засобом вагітна жінка повинна перебувати під пильним наглядом.
Застосування під годування груддю	Парацетамол може проникати в грудне молоко у невеликих кількостях. Припиніть грудне вигодовування під час лікування цим лікарським засобом.
Застосування дітям віком до 1 року та вагою менше 10 кг	Не застосовувати дітям віком до 1 року та вагою менше 10 кг.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені і ІМЗ, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Не застосовно.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно