

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОЛМОРИКС
(DOLMORIX)

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

1 таблетка містить парацетамолу 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, повідон К30 (Е 1201), кислота стеаринова (Е 570), кросповідон (Е 1202), натрію крохмальгліколят (Тип А).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

500 мг: білі двоопуклі, круглої форми таблетки з тисненням «РА» з одного боку. Розміри таблетки: $11,0 \pm 0,5$ мм діаметра.

1000 мг: білі двоопуклі, овальної форми таблетки з роздільною рисою з одного боку та тисненням «РС» з іншого боку. Розміри таблетки: $21,0 \pm 0,5$ мм довжини.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Аніліди. Парацетамол. Код АТХ N02B E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Парацетамол – це ненаркотичний аналгетик. Неселективно інгібує циклооксигеназу (ЦОГ), впливаючи на центри болю і терморегуляції. У запалених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, що пояснює незначний протизапальний ефект. Відсутній вплив на синтез простагландинів у периферичних тканинах, що зумовлює відсутність у парацетамолу негативного впливу на водно-сольовий обмін (затримка натрію і води) і слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Можливість утворення метгемоглобіну і сульфгемоглобіну малоімовірна.

Фармакокінетика.

Абсорбція – висока, становить майже 100 %. У системному кровотоці 15 % препарату, що всмоктався, зв'язується з білками плазми крові. Час досягнення максимальної концентрації у крові (T_{Cmax}) становить 20–30 хвилин. Терапевтично ефективна концентрація парацетамолу у плазмі крові досягається при його застосуванні в дозі 10–15 мг/кг. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і в грудне молоко. Кількість препарату у грудному молоці становить менше 1 % від прийнятої матір'ю-годувальницею дози парацетамолу. Метаболізується у печінці: 80 % вступає в реакцію кон'югації з глюкуроновою кислотою і сульфатами з утворенням неактивних метаболітів. 17 % препарату піддається гідроксилуванню з утворенням активних метаболітів, що кон'югують із глутатіоном і утворюють неактивні метаболіти. При нестачі глутатіону ці метаболіти можуть блокувати ферментні системи гепатоцитів і зумовлювати їхній некроз. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) парацетамолу – 2–3 години. У хворих літнього віку знижується кліренс препарату і збільшується $T_{1/2}$. Виводиться нирками – 3 % у незміненому вигляді.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування протягом нетривалого часу головного болю, зубного болю, болю у м'язах, менструального болю, помірного болю при остеоартритах, симптомів гарячки та болю при застуді та грипі.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, тяжкі порушення функції печінки і/або нирок, вроджена гіпербілірубінемія, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, алкоголізм, захворювання крові, синдром Жильбера, виражена анемія, лейкопенія.

Таблетки по 500 мг – дитячий вік до 10 років.

Таблетки по 1000 мг – дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при застосуванні метоклопраміду та домперидону і зменшуватися при застосуванні холестираміну. Парацетамол слід застосовувати за 1 годину до або через 4–6 годин після прийому холестираміну.

Оскільки парацетамол метаболізується в печінці, це призводить до виникнення гепатотоксичних метаболітів, що можуть взаємодіяти з лікарськими засобами, які використовують ті самі шляхи метаболізму, наприклад:

- *Пероральні антикоагулянти* (аценокумарол, варфарин): постійне застосування парацетамолу в дозах понад 2 г на добу з цим типом препаратів може призвести до посилення антикоагулянтного ефекту, можливо, через зниження печінкового синтезу факторів, що сприяють згортанню крові. Враховуючи відсутність клінічної значущості при дозах нижче 2 г на добу, його слід розглядати як альтернативу саліцилатам у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію. Періодичний прийом не має значного ефекту.

- *Етиловий спирт*: посилення токсичності парацетамолу через можливу індукцію печінкових метаболітів, що утворюються після біотрансформації парацетамолу.

- *Петльові діуретики*: діуретичний ефект може бути знижений, оскільки парацетамол може зменшити ниркову екскрецію простагландинів та активність реніну плазми крові.

- *Ламотриджин*: зменшення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) (20 %) і $T_{1/2}$ (15 %) ламотриджину з можливим пригніченням його ефекту через можливу індукцію його метаболізму в печінці.

- *Пропранолол*: пропранолол інгібує ферментну систему, відповідальну за глюкуронізацію та окиснення парацетамолу. Таким чином, він може потенціювати дію парацетамолу.

- *Рифампіцин*: підвищення кліренсу парацетамолу через можливу індукцію його метаболізму в печінці.

- *Іонообмінні смоли (холестирамін)*: зниження всмоктування парацетамолу з можливим пригніченням його дії внаслідок затримки парацетамолу в кишечнику.

Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу.

Антисудомні препарати (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), що стимулюють активність мітосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу із гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив препаратів на печінку. Одночасне застосування великих доз парацетамолу з *ізоніазидом* підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому.

Пробенецид вдвічі знижує кліренс парацетамолу шляхом блокування його зв'язування з глюкуроною кислотою, тому у разі комбінованої терапії з пробенецидом доза парацетамолу має бути зниженою.

Парацетамол слід з обережністю застосовувати з хлорамфеніколом через подовження періоду напіввиведення та збільшення токсичної дії останнього.

Парацетамол знижує ефективність *діуретиків*.

Не застосовувати одночасно з *алкоголем*.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом високої аніонної щільності, як наслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Парацетамол слід призначати з обережністю, уникаючи тривалого лікування пацієнтів з анемією, захворюваннями серця, легенів або дисфункцією нирок (тривале застосування високих доз парацетамолу може збільшити ризик побічних ефектів з боку нирок). Рекомендується з обережністю застосовувати препарат хворим на бронхіальну астму, чутливим до ацетилсаліцилової кислоти, оскільки описані бронхоспастичні реакції, перехресна реакція на парацетамол у цих пацієнтів, у деяких випадках це може спричинити серйозні реакції, особливо при введенні високих доз.

Не перевищувати зазначених доз. Не приймати даний лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, що містять парацетамол, оскільки це може призвести до передозування. Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу 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. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Передозування парацетамолу може спричинити печінкову недостатність, що може призвести до необхідності пересадки печінки або до летального наслідку. Слід враховувати, що у хворих на алкогольне нециротичне ураження печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Зафіксовано випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, які мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі. Повідомлялося про гепатотоксичність при добових дозах менше 4 г.

Необхідно проконсультуватися з лікарем щодо можливості застосування лікарського засобу:

- пацієнтам із порушеннями функції нирок і печінки;
- пацієнтам, які застосовують варфарин чи подібні препарати, які виявляють антикоагулянтний ефект;
- пацієнтам, які застосовують анагететики при артритах легкої форми;
- у разі якщо головний біль набуває постійного характеру.

У пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як сепсис, які супроводжуються зниженням рівня глутатіону, при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене чи утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. У разі появи цих симптомів слід негайно звернутися до лікаря.

Препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Під час лікування парацетамолом не можна вживати алкогольні напої.

Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з високою аніонною щільністю, 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. Якщо біль зберігається більше 5 днів або гарячка триває більше 3 днів, або посилюється, лікування пацієнта рекомендовано переглянути.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Призначення препарату в цей період можливе лише у випадку, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, перед прийомом парацетамолу у період вагітності слід проконсультуватися з лікарем. Велика кількість даних про вагітних не вказує ні на мальформативну, ні на фето-/неонатальну токсичність. Епідеміологічні дослідження розвитку нервової системи у дітей, які піддавалися внутрішньоутробному впливу парацетамолу, не дають переконливих результатів. Якщо це клінічно необхідно, парацетамол можна застосовувати під час вагітності, однак його слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого часу і з найменшою можливою частотою.

Період годування груддю. Парацетамол проникає у грудне молоко, але у клінічно незначних кількостях. Період напіввиведення у грудне молоко становить 1,35-3,5 години. Доступні опубліковані дані не містять протипоказань щодо годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального прийому.

Таблетки по 500 мг:

Дорослим та дітям віком від 15 років: по 1–2 таблетки 4 рази на добу. Не слід приймати більше 4000 мг протягом 24 годин.

Діти: Рекомендовано дотримуватись дозування, визначеного згідно з масою тіла дитини. Одноразова доза становить 15 мг/кг кожні 6 годин або 10 мг/кг кожні 4 години.

- Діти з масою тіла від 33 до 40 кг (віком від 10 до 12 років): по 1 таблетці кожні 6 годин, але не більше 4 таблеток на добу.

- Діти з масою тіла від 41 до 50 кг (віком від 12 до 15 років): по 1 таблетці кожні 4 години, але не більше 6 таблеток на добу.

Максимальна добова доза парацетамолу становить 60 мг/кг/добу, розподілена на 4-6 прийомів.

Таблетки по 1000 мг:

Дорослим застосовувати по 1 таблетці кожні 6-8 годин. Не слід приймати більше 4000 мг протягом 24 годин.

Не перевищувати рекомендовану дозу.

Не приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять парацетамол.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

При нирковій недостатності дозу застосовують залежно від ступеня клубочкової фільтрації:

Швидкість клубочкової фільтрації	Доза
10-50 мл/хв	500 мг кожні 6 годин
< 10 мл/хв	500 мг кожні 8 годин

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У разі порушення функції печінки не слід застосовувати більше ніж 2 г протягом 24 годин, мінімальний інтервал між прийомом має становити 8 годин (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку.

У зв'язку з подовженням періоду напіввиведення парацетамолу у пацієнтів літнього віку, рекомендується зменшення дози таким пацієнтам на 25 %.

Діти.

Таблетки по 500 мг застосовують дітям віком від 10 років.

Таблетки по 1000 мг дітям не застосовують.

Передозування.

Передозування парацетамолом може спричиняти печінкову недостатність, що може призвести до необхідності пересадки печінки або до летального наслідку. Клінічні ознаки ураження печінки після передозування парацетамолом з'являються зазвичай через 24-48 годин після передозування та досягають максимуму через 4–6 діб.

Є підвищений ризик отруєння парацетамолом, зокрема у пацієнтів літнього віку, дітей, пацієнтів із захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом та при хронічному недоїданні. Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів із факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробію або інших препаратів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голодування, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

Симптоми передозування у перші 24 години: блідість, нудота, блювання, втрата апетиту та абдомінальний біль, також можливе безсимптомне протікання передозування. Передозування парацетамолу внаслідок одноразового прийому у дорослих і дітей може викликати оборотний або необоротний некроз клітин печінки, що може призводити до порушення метаболізму глюкози, метаболічного ацидозу, гепатоцелюлярної недостатності, енцефалопатії, крововиливів, гіпоглікемії, коми та мати летальний наслідок. Також через 12–48 годин після прийому лікарського засобу спостерігається підвищений рівень печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази), лактатдегідрогенази та білірубину, а також рівня протромбіну. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом каналців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначались також серцева аритмія та панкреатит. При тривалому застосуванні препарату у великих дозах з боку органів кровотворення можуть розвинути апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку центральної нервової системи можливі запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, капілярний некроз).

Лікування.

При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування, оскільки ураження печінки може розвиватись не одразу. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням і можуть не відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів. Слід розглянути лікування активованим вугіллям, якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години. Концентрацію парацетамолу в плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації недостовірні). Лікування N-ацетилцистеїном може бути застосоване протягом 24 годин після прийому парацетамолу, але максимальний захисний ефект отримують при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту внутрішньовенно слід вводити N-ацетилцистеїн згідно з чинними рекомендаціями. При відсутності блювання може бути застосований метіонін перорально як відповідна альтернатива у віддалених районах поза лікарнею.

Також необхідно проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

У випадку виникнення побічних реакцій необхідно припинити застосування лікарського засобу та негайно звернутися до лікаря.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). Зафіксовані побічні реакції парацетамолу рідкісні ($< 1/10000$):

З боку респіраторної системи: бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних протизапальних засобів.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, біль в епігастрії.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність, порушення функції печінки, підвищення активності печінкових ферментів, зазвичай без розвитку жовтяниці.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми. Частота невідома - метаболічний ацидоз з високим аніонним розривом.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, анемія, сульфгемоглобінемія і метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, біль у ділянці серця), гемолітична анемія, синці чи кровотечі.

З боку імунної системи: анафілаксія, реакції гіперчутливості, включаючи шкірний свербіж, висипання на шкірі та слизових оболонках (зазвичай генералізований висип, еритематозний висип, кропив'янка), ангіоневротичний набряк, мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла).

Загальні розлади: хворобливість.

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.

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. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження його діяльності.

Карретера Націонал 1 Км 36, Сан Агустін дел Гуадалікс, 28750 Мадрид, Іспанія.