

«ОДОБРЕНО»

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

Агенства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИНФУЛГАН INFULGAN

**Торговое название препарата:** Инфулган

**Действующее вещество (МНН):** парацетамол

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав:**

1 мл раствора содержит:

*активное вещество:* парацетамола 10 мг;

*вспомогательные вещества:* кислота лимонная, моногидрат; натрия цитрат; сорбит (Е 420); натрия сульфит безводный (Е 221); вода для инъекций.

**Описание:** прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** анальгетики и антипиретики.

**Код АТХ:** N02BE01.

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

Точный механизм обезболивающего и жаропонижающего свойств парацетамола не установлен, он может иметь центральное и периферическое действие.

Инфулган обеспечивает облегчение боли через 5–10 минут после введения. Пик обезболивающего эффекта достигается в течение 1 часа, а продолжительность этого эффекта, как правило, составляет 4–6 часов.

Инфулган снижает температуру тела в течение 30 минут после введения, жаропонижающий эффект продолжается в течение не менее 6 часов.

#### ***Фармакокинетика***

##### ***Взрослые***

##### **Всасывание**

После однократного применения до 2 г препарата и после повторного применения в течение 24 часов фармакокинетика парацетамола линейная.

Биодоступность после внутривенной инфузии 500 мг и 1 г парацетамола такая же, как и после введения 1 г и 2 г пропарацетамола (содержащий 500 мг и 1 г парацетамола соответственно). Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается в конце инфузии продолжительностью 15 минут 500 мг или 1 г парацетамола и составляет 15 мкг/мл или 30 мкг/мл соответственно.

##### **Распределение**

Объем распределения парацетамола составляет около 1 л/кг. Парацетамол слабо связывается с белками плазмы крови. После введения 1 г парацетамола значительный уровень концентрации (около 1,5 мкг/мл) был установлен в спинномозговой жидкости через 20 минут после инфузии.

##### **Метаболизм**

Парацетамол в значительной степени метаболизируется в печени, проходя два основных пути: конъюгация глюкуроновой кислоты и конъюгация серной кислоты. Последний путь быстро насыщается при дозах, превышающих терапевтические. Небольшая часть (менее 4 %) метаболизируется цитохромом P450 с образованием промежуточного метаболита (N-ацетилбензохинонимину), который в нормальных условиях быстро нейтрализуется восстановленным глутатионом и выводится с мочой после связывания с цистеином и меркаптопуриновой кислотой. Однако при массивном отравлении количество этого токсичного метаболита возрастает.

#### Выведение

Метаболиты парацетамола выводятся главным образом с мочой. 90 % принятой дозы выводится в течение 24 часов, преимущественно в виде глюкуронида (60–80 %) и сульфата (20–30 %). Менее 5 % выводится в неизменном виде. Период полувыведения составляет 2,7 часа, общий клиренс – 18 л/час.

#### Дети

Фармакокинетика парацетамола у младенцев и детей практически не отличается от таковой у взрослых, за исключением короткого периода полувыведения из плазмы крови (1,5–2 часа). У новорожденных период полувыведения длиннее, чем у младенцев – около 3,5 часа. По сравнению со взрослыми у детей до 10 лет существенно снижена конъюгация с глюкуроновой кислотой и повышенная – с сульфатами.

Таблица 1

Фармакокинетические величины соответственно возрасту (стандартизированный клиренс, \*  $CL_{std}/F_{перорал.} (л.ч^{-1} 70 кг^{-1})$ )

Возраст	Масса тела (кг)	$CL_{std}/F_{перорал.} (л.ч^{-1} 70 кг^{-1})$
40 недель после зачатия	3,3	5,9
3 месяца постнатального возраста	6	8,8
6 месяцев постнатального возраста	7,5	11,1
1 год постнатального возраста	10	13,6
2 года постнатального возраста	12	15,6
5 лет постнатального возраста	20	16,3
8 лет постнатального возраста	25	16,3

\*  $CL_{std}$  – оценка группы пациентов относительно  $CL$  (клиренса).

#### Особые группы пациентов

##### Пациенты с почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 10–30 мл/мин) выведение парацетамола несколько замедленное, а период полувыведения составляет от 2 до 5,3 часов. Скорость выведения глюкуронидов и сульфатов у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью втрое медленнее, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, минимальный интервал между введением препарата должен составлять не менее 6 часов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

##### Пожилые пациенты

Фармакокинетика и метаболизм парацетамола у пациентов пожилого возраста не изменены. Корректировка дозы не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### **Показания к применению**

Кратковременное лечение болевого синдрома средней интенсивности, особенно в послеоперационном периоде и кратковременное лечение гипертермических реакций, когда внутривенное применение клинически обосновано или другие способы применения неприемлемы.

#### **Способ применения и дозы**

Инфулган применяют внутривенно.

Для взрослых, подростков и детей с массой тела более 33 кг применяют раствор в бутылках по 100 мл.

Для детей с массой тела менее 33 кг применяют раствор в бутылках по 20 и 50 мл.

Дозировка зависит от массы тела пациента.

Таблица 2

Масса тела пациента	Разовая доза	Объем на один прием	Максимальный объем Инфулгана (10 мг/мл) в один прием в соответствии с верхними границами массы тела для группы (мл)**	Максимальная суточная доза***
≤ 10 кг*	7,5 мг/кг	0,75 мл/кг	7,5 мл	30 мг/кг
> 10 кг – ≤ 33 кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	49,5 мл	60 мг/кг, не превышая 2 г
> 33 кг – ≤ 50 кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	75 мл	60 мг/кг, не превышая 3 г
> 50 кг, при наличии факторов риска развития гепато-токсичности	1 г	100 мл	100 мл	3 г
> 50 кг, при отсутствии факторов риска развития гепато-токсичности	1 г	100 мл	100 мл	4 г

\* Недоношенные новорожденные: данные о безопасности и эффективности для недоношенных новорожденных отсутствуют (см. раздел «Фармакокинетика»).

\*\* Пациенты с более низкой массой тела требуют меньших объемов.

Минимальный интервал между приемами должен составлять 4 часа. Курс лечения обычно не превышает 4 инфузий в течение 24 часов.

Минимальный интервал между приемами у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени должен составлять не менее 6 часов.

\*\*\* Максимальная суточная доза: максимальная суточная доза предназначена для пациентов, не получающих другие лекарственные средства, содержащие парацетамол, и должна быть соответствующим образом скорректирована в случае приема таких препаратов.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с почечной недостаточностью минимальный интервал между каждым приемом лекарственного средства должен быть установлен согласно таблицы ниже:

Клиренс креатинина	Интервал между применением лекарственного средства
$CL_{cr} \geq 50$ мл/мин	4 часа
$CL_{cr} 10-50$ мл/мин	6 часов
$CL_{cr} < 10$ мл/мин	8 часов

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Пациентам с хронической печеночной недостаточностью или компенсированным активным заболеванием печени, с гепатоцеллюлярной недостаточностью, хроническим алкоголизмом, пациентам, которые хронически недоедают (низкие запасы печеночного глутатиона), пациентам с дегидратацией, болезнью Жильбера, массой тела менее 50 кг – максимальная суточная доза не должна превышать 3 г (см. раздел «Особые указания»).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста обычно не нуждаются в коррекции дозы препарата.

#### Способ применения

Раствор парацетамола применяется в виде 15-минутной внутривенной инфузии.

#### *Пациенты с массой тела $\leq 10$ кг*

- Бутылку с Инфулганом не подвешивают для инфузии из-за небольшого объема лекарственного средства, который необходимо применить.
- Необходимый объем препарата набирают из бутылки с помощью шприца и применяют неразбавленным или разводят в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы в соотношении одна часть препарата до девяти частей раствора для разведения и вводят пациенту в течение 15 минут.
- Шприц 5 или 10 мл следует применять для измерения необходимой дозы в соответствии с массой ребенка. Однако эта доза не должна превышать 7,5 мл.
- Обязательно следуйте рекомендациям по дозировке.

Что касается всех растворов для инфузий в стеклянных флаконах (бутылках), следует помнить о необходимости мониторинга процедуры, особенно, в конце инфузии, независимо от способа введения. Мониторинг в конце инфузии применяется, в частности, при центральном внутривенном введении, с целью избежания воздушной эмболии.

#### *Для объема 20 и 50 мл*

В случае необходимости лекарственное средство можно развести в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы в соотношении одна часть препарата до девяти частей раствора.

Нужно использовать разведенный раствор в течение 1 часа после его приготовления (включая время проведения инфузии).

Перед введением препарат следует визуально осмотреть на отсутствие включений и изменения цвета. Предназначен только для одноразового использования. Остатки неиспользованного раствора следует утилизировать.

Разведенный раствор необходимо визуально осмотреть перед применением, не следует использовать в случае наличия включений или осадка.

#### **Побочные действия**

Как и в случае применения других средств, содержащих парацетамол, побочные реакции возникали часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным) см. таблицу 3.

Таблица 3

Системы органов	Частота	Побочные реакции
Нарушения со стороны системы крови и	Очень редко	Тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения

лимфатической системы		
Со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилактический шок*, реакции гиперчувствительности*
Нарушения обмена веществ, метаболизма	Очень редко	Метаболический ацидоз с большой анионной щелью (НАГМА)**
Кардиальные нарушения	Редко	Артериальная гипотензия
	Частота неизвестна	Тахикардия
Со стороны гепатобилиарной системы	Редко	Повышение уровня печеночных трансаминаз
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень редко	Сыпь*, крапивница*, тяжелые кожные реакции***
Общие расстройства и реакции в месте введения	Часто	Реакции в месте введения (боль и жжение)
	Редко	Недомогание
	Частота неизвестна	Эритема, покраснение, зуд

\* Сообщалось об очень редких случаях реакций гиперчувствительности в виде анафилактического шока, крапивницы, сыпи, требующих прекращения лечения.

\*\*Сообщалось в послерегистрационный период, при одновременном применении парацетамола с флуклоксациллином; обычно при наличии факторов риска.

\*\*\* Сообщалось о случаях серьезных кожных реакций, требующих прекращения лечения.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора или можно обратиться по телефону +998 78 150 71 00 или +998 90 982 24 05.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к парацетамолу, пропакетамолу гидрохлорида (предшественник парацетамола) или к другим компонентам препарата.

Тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Пробенецид вдвое снижает клиренс парацетамола путем блокирования его связывания с глюкуроновой кислотой, поэтому при комбинированной терапии с пробенецидом дозу парацетамола необходимо снизить.

Салицилаты могут увеличивать период полувыведения парацетамола из организма. Следует соблюдать осторожность при совместном применении с энзим-индуцирующими препаратами (барбитураты, изониазид, карбамазепин, рифампицин, этанол и другие) (см. раздел «Передозировка»).

Одновременное применение парацетамола (4 г в сутки в течение не менее 4 суток) с пероральными антикоагулянтами может привести к незначительным изменениям международного нормализованного отношения (МНО). В этом случае следует контролировать МНО во время лечения и в течение 1 недели после завершения лечения Инфулганом.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственного средства с флуклоксациллином, поскольку одновременный прием ассоциируется с метаболическим ацидозом с высокой анионной щелью, особенно у пациентов с факторами риска (см. раздел «Особые указания»).

#### **Несовместимость**

Инфулган не следует смешивать с другими растворами, кроме тех, что указаны в разделе «Способ применения и дозы».

### **Особые указания**

Необходимо избегать ошибок в дозировке из-за путаницы между миллиграммами (мг) и миллилитрами (мл), что может привести к случайной передозировке и смерти (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Рекомендуется использовать пероральную форму парацетамола, как только такой способ применения станет возможным.

Во избежание риска передозировки необходимо быть уверенным в том, что другие назначенные лекарственные средства не содержат парацетамол или пропарацетамол.

Риск поражения печени возрастает при назначении Инфулгана в дозах, превышающие рекомендуемые.

Клинические симптомы повреждения печени (в том числе молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, холестатический гепатит, цитолитический гепатит), как правило, впервые наблюдаются через два дня после применения препарата с достижением пика через 4–6 дней. Применение антидота должно быть назначено как можно быстрее.

Парацетамол может вызвать тяжелые кожные реакции. Пациентов следует проинформировать о ранних проявлениях признаков серьезных кожных реакций и в случае появления сыпи или любых других признаков гиперчувствительности, применение лекарственного средства следует немедленно прекратить.

Рекомендуется с осторожностью применять парацетамол одновременно с флуклоксациллином из-за повышенного риска метаболического ацидоза с большой анионной щелью (HAGMA). Пациенты с высоким риском развития HAGMA – это, в частности, пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек, сепсисом или недоеданием, особенно при применении максимальной суточной дозы парацетамола.

После одновременного применения парацетамола и флуклоксациллина рекомендуется провести тщательный мониторинг, чтобы выявить появление кислотно-щелочных расстройств, а именно: метаболический ацидоз с большой анионной щелью, включая обнаружение 5-оксопролина в моче.

Если прием флуклоксациллина продолжается после прекращения приема парацетамола, целесообразно убедиться в отсутствии сигналов HAGMA, поскольку существует возможность сохранения клинической картины HAGMA (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Как и в случае всех инфузионных растворов в стеклянных флаконах (бутылках) следует помнить о необходимости мониторинга процедуры введения лекарственного средства, особенно в конце инфузии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

С осторожностью применяют препарат при наличии у пациента:

- гепатоцеллюлярной недостаточности, болезни Жильбера;
- тяжелой почечной недостаточности (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- хронического алкоголизма;
- снижения резерва глутатиона в печени (из-за хронического недоедания, анорексии, булимии или кахексии);
- обезвоживания;
- дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (что может привести к гемолитической анемии).

### **Содержание вспомогательных веществ**

Это лекарственное средство содержит 0,04 ммоль (или 0,89 мг) натрия на дозу 1 мл.

Это лекарственное средство содержит 3,91 ммоль (или 89,9 мг) натрия на дозу 100 мл. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

Препарат содержит сорбит (Е 420), если у вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

В состав лекарственного средства входит натрия сульфит безводный (Е 221), что может вызвать реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

#### Особые меры безопасности

Необходимо соблюдать осторожность при назначении и применении Инфулгана, чтобы избежать ошибок в дозировке из-за путаницы между миллиграммами (мг) и миллилитрами (мл), что может привести к случайной передозировке и смерти. Следует убедиться в том, что назначено и введено соответствующую дозу. При назначении необходимо указать общую дозу в миллиграммах и объем общей дозы в миллилитрах.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью***

##### ***Беременность***

Клинический опыт внутривенного введения парацетамола ограничен. Большое количество данных о беременных женщинах свидетельствует об отсутствии пороков развития плода или фето/неонатальной токсичности. Эпидемиологические исследования касательно нейроразвития у детей, которые внутриутробно подвергались воздействию парацетамола, показали неубедительные результаты.

В случае клинической необходимости, парацетамол можно применять во время беременности, однако его следует назначать в наиболее низкой эффективной дозе, в течение кратчайшего срока и с наименьшей возможной частотой.

##### ***Кормление грудью***

После перорального приема, парацетамол выводится в грудное молоко в небольших количествах. Не было отмечено никаких побочных эффектов у детей при применении парацетамола в период кормления грудью.

#### ***Применение в педиатрии***

Применяют с первых дней жизни. Не применяется недоношенным новорожденным.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами***

Не влияет.

#### **Передозировка**

Риск поражения печени (включая молниеносный гепатит, печеночную недостаточность, холестатический гепатит, цитолитический гепатит) возрастает у лиц пожилого возраста, маленьких детей, пациентов с заболеванием печени, в случаях хронического алкоголизма, при наличии алиментарной дистрофии и у лиц, принимающих энзим-индуцирующие препараты. В указанных случаях передозировка может быть летальной.

Симптомы возникают в течение первых 24 часов и проявляются тошнотой, рвотой, анорексией, бледностью, болями в животе.

Передозировка у взрослых может быть при однократном введении дозы 7,5 г и более, у детей – 140 мг/кг массы тела. При этом развивается цитолиз печени, что может стать причиной развития полного и необратимого некроза, что в свою очередь вызывает печеночную недостаточность, метаболический ацидоз, энцефалопатию, которые могут привести к коме и смерти пациента. В течение 12–48 часов возрастает уровень печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы), лактатдегидрогеназы, билирубина и уменьшается уровень протромбина.

Клинические симптомы повреждения печени проявляются после двух суток и достигают максимума через 4–6 дней.

##### ***Неотложные меры***

- немедленная госпитализация;
- определение концентрации парацетамола в плазме крови как можно скорее после передозировки до начала лечения;

- внутривенное или пероральное применение антидота, N-ацетилцистеина (НАС), по возможности, не позднее чем через 10 часов после передозировки. НАС можно применять и позже, через 10 часов после передозировки, однако лечение должно длиться дольше;
- симптоматическое лечение;
- перед началом лечения необходимо провести печеночные пробы и повторять их каждые 24 часа;
- в большинстве случаев уровни печеночных трансаминаз возвращаются к нормальным показателям за одну-две недели с полным восстановлением функции печени. В отдельных случаях может потребоваться трансплантация печени.

**Форма выпуска**

По 100 мл во флаконе. По 1 флакону в коробке.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Юрия-Фарм».

**Адрес**

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108.

Тел.: +38 (044) 281-01-01.

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

Представительство ООО «Юрия-Фарм»,

г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Нукус 71. Тел.: 78 150 71 00.