

«ОДОБРЕНО»
ГУП «Государственный центр экспертизы и
стандартизации лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и
медицинской техники»
Агентства 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 пропацетамола (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 глютатионом 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 неизмененном 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, * $CL_{std}/F_{перорал.} (л.ч^{-1} 70 \text{ кг}^{-1})$)

Возраст	Масса тела (кг)	$CL_{std}/F_{перорал.} (л.ч^{-1} 70 \text{ кг}^{-1})$
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 глютатиона), 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 ≤ 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 (HAGMA)**
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 посторегистрационный период, при одновременном применении парацетамола с флюклоксациллином; 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, пропацетамолу 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 флюклоксациллином, 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 пропацетамол.

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 глютатиона 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, аспартатаминотрансферазы), 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 (NAC), по возможности, не позднее чем через 10 часов после передозировки. NAC 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 °C. 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.