

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІНФУЛГАН

(INFULGAN®)

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

1 мл розчину містить парацетамолу 10 мг;

допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (E 223); натрію цитрат, лимонна кислота моногідрат; манітол (E 421); пропіленгліколь; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики. Код АТХ N02B E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм знеболювальних та жарознижувальних властивостей парацетамолу не встановлений, він може мати центральну і периферичну дію.

Інфулган забезпечує полегшення болю через 5–10 хвилин після введення. Пік знеболювального ефекту досягається протягом 1 години, а тривалість цього ефекту, зазвичай, становить 4–6 годин.

Інфулган знижує температуру тіла протягом 30 хвилин після введення, жарознижувальний ефект триває протягом щонайменше 6 годин.

Фармакокінетика.

Дорослі

Всмоктування

Після одноразового застосування до 2 г препарату та після повторного застосування упродовж

24 годин фармакокінетика парацетамолу лінійна.

Біодоступність після внутрішньовенної інфузії 500 мг та 1 г парацетамолу така ж сама, як і після введення 1 г та 2 г пропацетамолу (що містить 500 мг та 1 г парацетамолу відповідно). Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається наприкінці інфузійного введення тривалістю 15 хвилин 500 мг або 1 г парацетамолу і становить 15 мкг/мл або 30 мкг/мл відповідно.

Розподіл

Об'єм розподілу парацетамолу становить приблизно 1 л/кг. Парацетамол слабо зв'язується з білками плазми крові. Після введення 1 г парацетамолу значний рівень концентрації (приблизно 1,5 мкг/мл) був встановлений у спинномозковій рідині через 20 хвилин після інфузії.

Метаболізм

Парацетамол значною мірою метаболізується в печінці, проходячи два основних шляхи: кон'югація глюкуронової кислоти та кон'югація сірчаної кислоти. Останній шлях швидко насичується при дозах, які перевищують терапевтичні. Незначна частина (менше 4 %) метаболізується цитохромом P450 з утворенням проміжного метаболіту (N-ацетилбензохіноніміну), який у нормальних умовах швидко нейтралізується відновленим глутатіоном і виводиться із сечею після зв'язування з цистеїном і меркаптопуриновою кислотою. Однак при масивному отруєнні кількість цього токсичного метаболіту зростає.

Виведення

Метаболіти парацетамолу виводяться головним чином із сечею. 90 % прийнятої дози виводиться протягом 24 годин, переважно у вигляді глюкуроніду (60–80 %) і сульфату (20–30 %). Менше 5 % виводиться у незміненому стані. Період напіввиведення становить 2,7 години, загальний кліренс – 18 л/годину.

Діти

Фармакокінетика парацетамолу у немовлят та дітей практично не відрізняється від такої у дорослих, за винятком коротшого періоду напіввиведення з плазми крові (1,5–2 години). У новонароджених період напіввиведення довший, ніж у немовлят – приблизно 3,5 години. Порівняно з дорослими у дітей віком до 10 років суттєво знижена кон'югація з глюкуроновою кислотою та підвищена – зі сульфатами.

Таблиця 1

Фармакокінетичні величини відповідно до віку (стандартизований кліренс,

* $CL_{std}/F_{перорал.}$ (л•год⁻¹ 70 кг⁻¹))

Вік	Маса тіла (кг)	$CL_{std}/F_{перорал.}$ (л•год ⁻¹ 70 кг ⁻¹)
40 тижнів віку після зачаття	3,3	5,9
3 місяці постнатального віку	6	8,8
6 місяців постнатального віку	7,5	11,1
1 рік постнатального віку	10	13,6
2 роки постнатального віку	12	15,6
5 років постнатального віку	20	16,3

8 років постнатального віку	25	16,3
-----------------------------	----	------

*CL_{std} – оцінка групи пацієнтів щодо CL (кліренсу).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну 10–30 мл/хв) виведення парацетамолу дещо уповільнене, а період напіввиведення складає від 2 до 5,3 години. Швидкість виведення глюкуронів та сульфатів у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю втричі повільніша, ніж у здорових добровольців. Таким чином у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю мінімальний інтервал між уведеннями препарату повинен становити не менше 6 годин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика та метаболізм парацетамолу у пацієнтів літнього віку не змінені. Коригування дози не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Доклінічні дані з безпеки

Відсутні дослідження з використанням існуючих прийнятних стандартів оцінки репродуктивної та ембріональної токсичності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування больового синдрому середньої інтенсивності, особливо у післяопераційний період, та короткочасне лікування гіпертермічних реакцій, коли внутрішньовенне застосування є клінічно обґрунтованим або інші способи застосування неприйнятні.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до парацетамолу, пропацетамолу гідрохлориду (попередника парацетамолу) або до інших компонентів препарату. Тяжка гепатоцелюлярна недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид вдвічі знижує кліренс парацетамолу шляхом блокування його зв'язування з глюкуроною кислотою, тому при комбінованій терапії з пробенецидом дозу парацетамолу потрібно знизити.

Саліцилати можуть збільшувати період напіввиведення парацетамолу з організму.

Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні лікарського засобу з ензим-індукуючими лікарськими засобами (барбітурати, ізоніазид, карбамазепін, рифампіцин, етанол та інші) (див. розділ «Передозування»).

Одночасне застосування парацетамолу (4 г на добу протягом щонайменше 4 діб) з пероральними антикоагулянтами може призвести до незначних змін міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). У цьому разі слід контролювати МНВ під час лікування та протягом 1 тижня після завершення лікування Інфулганом.

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом із високою аніонною щільною, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Необхідно бути обережним при призначенні та застосуванні Інфулгану, щоб уникнути помилок у дозуванні через плутанину між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл), що може призвести до випадкового передозування та летального наслідку. Слід переконатись у тому, що призначено та введено відповідну дозу. При призначенні необхідно вказати загальну дозу в міліграмах і об'єм загальної дози в мілілітрах.

Рекомендується застосовувати пероральну форму парацетамолу, як тільки такий спосіб застосування стане можливим.

Для уникнення ризику передозування необхідно бути впевненим у тому, що інші призначені лікарські засоби не містять парацетамол або пропацетамол.

Ризик ураження печінки зростає при призначенні Інфулгану в дозах, вищих від рекомендованих.

Клінічні симптоми ушкодження печінки (у тому числі блискавичний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), зазвичай, вперше спостерігаються через два дні після застосування препарату з досягненням піка через 4-6 днів. Застосування антидоту має бути призначене якнайшвидше.

Парацетамол може викликати тяжкі шкірні реакції. Пацієнтів слід поінформувати про ранні прояви ознак серйозних шкірних реакцій та у разі появи висипань або будь-яких інших ознак гіперчутливості застосування лікарського засобу слід негайно припинити.

Рекомендується з обережністю застосовувати парацетамол одночасно з флуклоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з великою аніонною щільною (НАГМА). Пацієнти з високим ризиком розвитку НАГМА – це, зокрема, пацієнти з тяжкими порушеннями функції нирок, сепсисом або недоїданням, особливо у разі застосування максимальної добової дози парацетамолу.

Після одночасного застосування парацетамолу та флуклоксациліну рекомендується провести ретельний моніторинг, щоб виявити появу кислотно-лужних розладів, а саме: метаболічний ацидоз із великою аніонною щільною, включаючи виявлення 5-оксопроліну в сечі.

Якщо прийом флуклоксациліну продовжується після припинення прийому парацетамолу, доцільно переконавшись у відсутності сигналів НАГМА, оскільки існує можливість збереження клінічної картини НАГМА (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як у випадку всіх інфузійних розчинів у скляних флаконах (пляшках) слід пам'ятати про необхідність моніторингу процедури введення лікарського засобу, особливо в кінці інфузії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю застосовують препарат при наявності у пацієнта:

- гепатоцелюлярної недостатності, хвороби Жильбера;
- тяжкої ниркової недостатності (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»);
- хронічного алкоголізму;
- зниження резерву глутатіону в печінці, через хронічне недоїдання, анорексію, булемію або кахексію;
- зневоднення;
- дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (що може спричинити гемолітичну анемію).

Вміст допоміжних речовин

Цей лікарський засіб містить 0,011 ммоль (або 0,25 мг) натрію на дозу 1 мл.

Цей лікарський засіб містить 1,1 ммоль (або 25 мг) натрію на дозу 100 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

До складу лікарського засобу входить натрію метабісульфіт (E 223), що може спричинити реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічний досвід внутрішньовенного введення парацетамолу обмежений. Велика кількість даних про вагітних жінок свідчить про відсутність вад розвитку плода або фето /неонатальної токсичності. Епідеміологічні дослідження щодо нейророзвитку у дітей, які внутрішньоутробно піддавалися впливу парацетамолу, показали непереконливі результати.

У разі клінічної необхідності, парацетамол можна застосовувати під час вагітності, проте лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. У цьому випадку необхідно суворо дотримуватися рекомендованого дозування та тривалості лікування.

Період годування груддю

Після перорального застосування парацетамол екскретується в грудне молоко в невеликих кількостях. Не було зафіксовано жодних побічних ефектів у дітей при застосуванні парацетамолу в період годування груддю. Отже, лікарський засіб можна застосовувати у період годування груддю.

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

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Інфулган застосовують внутрішньовенно.

Для дорослих, підлітків та дітей з масою тіла більше 33 кг застосовують розчин у пляшках по 100 мл.

Для дітей з масою тіла менше 33 кг застосовують розчин у пляшках по 20 мл та 50 мл.

Дозування залежить від маси тіла пацієнта.

Таблиця 2

Маса тіла пацієнта	Одноразова доза	Об'єм на один прийом	Максимальний об'єм Інфулгану (10 мг/мл) на один прийом відповідно до верхніх меж маси тіла для групи (мл)**	Максимальна добова 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 перевищуючи 2 г
> 33 кг - ≤ 50 кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	75 мл	60 мг/кг, не перевищуючи 3 г
Маса тіла пацієнта	Одноразова доза	Об'єм на один прийом	Максимальний об'єм на один прийом**	Максимальна добова доза***
> 50 кг, за наявності факторів ризику розвитку гепатотоксичності	1 г	100 мл	100 мл	3 г
> 50 кг, при відсутності факторів ризику розвитку гепатотоксичності	1 г	100 мл	100 мл	4 г

* Недоношені новонароджені: дані про безпеку та ефективність для недоношених новонароджених відсутні (див. розділ «Фармакокінетика»).

** Пацієнти з нижчою масою тіла потребують менших об'ємів.

Мінімальний інтервал між введеннями повинен становити 4 години. Курс лікування зазвичай не перевищує 4 інфузій протягом 24 годин.

Мінімальний інтервал між прийомами у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня має становити щонайменше 6 годин.

*** Максимальна добова доза: максимальна добова доза призначена для пацієнтів, які не отримують інші лікарські засоби, що містять парацетамол, і має бути відповідним чином скоригована у разі прийому таких препаратів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам з нирковою недостатністю мінімальний інтервал між кожним прийомом лікарського засобу повинен бути встановлений згідно таблиці 3:

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (CL _{cr})	Інтервал між застосуванням лікарського засобу
CL _{cr} ≥ 50 мл/хв	4 години
CL _{cr} 10-50 мл/хв	6 годин
CL _{cr} < 10 мл/хв	8 годин

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам із хронічною печінковою недостатністю або компенсованим активним захворюванням печінки, з гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним алкоголізмом, пацієнтам, які хронічно недоїдають (низькі запаси печінкового глутатіону), пацієнтам з дегідратацією, хворобою Жильбера, масою тіла менше 50 кг - максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку зазвичай не потребують корекції дози лікарського засобу.

Спосіб застосування

Розчин парацетамолу застосовується у вигляді 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Пацієнти з масою тіла ≤ 10 кг

- Пляшку з Інфулганом не підвішують для інфузії через невеликий об'єм лікарського засобу, який необхідно застосувати.
- Необхідний об'єм препарату набирають з пляшки за допомогою шприца і застосовують нерозведеним або розводять у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози у співвідношенні одна частина препарату до дев'яти частин розчину для розведення та вводять пацієнту протягом 15 хвилин.

- Шприц 5 мл або 10 мл слід використовувати для вимірювання необхідної дози відповідно до маси тіла дитини. Однак ця доза не повинна перевищувати 7,5 мл.
- Обов'язково потрібно дотримуватися рекомендацій щодо дозування.

Щодо усіх розчинів для інфузії у скляних флаконах (пляшках), слід пам'ятати про необхідність моніторингу процедури, особливо, в кінці інфузії, незалежно від способу введення. Моніторинг в кінці інфузії використовується, зокрема, при центральному внутрішньовенному введенні, з метою уникнення повітряної емболії.

Для об'єму 20 мл та 50 мл

У разі необхідності лікарський засіб можна розвести у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози у співвідношенні одна частина препарату до дев'яти частин розчину.

Потрібно використати розведений розчин протягом 1 години після його приготування (включаючи час проведення інфузії).

Перед введенням лікарський засіб слід візуально оглянути на відсутність включень та зміни кольору. Призначений тільки для одноразового використання. Залишки невикористаного розчину слід утилізувати.

Розведений розчин необхідно візуально оглянути перед застосуванням, не слід використовувати у разі виявлення включень або осаду.

Діти.

Застосовують з перших днів життя. Не застосовують недоношеним новонародженим.

Передозування.

Ризик ураження печінки (включаючи блискавичний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зростає в осіб літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюваннями печінки, у випадках хронічного алкоголізму, при наявності аліментарної дистрофії та в осіб, які приймають ензим-індукуючі препарати. У зазначених випадках передозування може бути летальним.

Симптоми з'являються протягом перших 24 годин та проявляються нудотою, блюванням, анорексією, блідістю, болем у животі.

Передозування у дорослих може бути при одноразовому введенні в дозі 7,5 г та більше, у дітей - в дозі 140 мг/кг маси тіла. При цьому розвивається цитоліз печінки, що може стати причиною розвитку повного та незворотного некрозу, що зі свого боку викликає печінкову недостатність, метаболічний ацидоз, енцефалопатію, що можуть призвести до коми та летального наслідку пацієнта. Протягом 12–48 годин зростає рівень печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази), лактатдегідрогенази, білірубіну та зменшується рівень протромбіну.

Клінічні симптоми ушкодження печінки проявляються через дві доби та досягають максимуму через 4–6 днів.

Невідкладні заходи

- негайна госпіталізація;
- визначення концентрації парацетамолу в плазмі крові якомога швидше після передозування до початку лікування;
- внутрішньовенне або пероральне застосування антидоту, N-ацетилцистеїну (NAC), по можливості, не пізніше ніж через 10 годин після передозування. NAC можна застосовувати і пізніше, через 10 годин після передозування, однак лікування має тривати довше;
- симптоматичне лікування;
- перед початком лікування необхідно провести печінкові тести та повторювати їх кожні 24 години;
- у більшості випадків рівень печінкових трансаміназ повертаються до нормальних показників за один-два тижні з повним відновленням функції печінки. В окремих випадках може бути потрібна трансплантація печінки.

Побічні реакції.

Як і у разі застосування інших лікарських засобів, що містять парацетамол, побічні реакції виникали часто ($^3 1/100 - < 1/10$), рідко ($^3 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можливо оцінити за наявними даними) див. таблицю 3.

Таблиця 3

Системи органів	Частота	Побічні реакції
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія
З боку імунної системи	Дуже рідко	Анафілактичний шок*, реакції гіперчутливості*
Порушення обміну речовин, метаболізму	Дуже рідко	Метаболічний ацидоз з великою аніонною щільністю (НАГМА)**
Кардіальні порушення	Рідко	Артеріальна гіпотензія
	Частота невідома	Тахікардія
З боку гепатобіліарної системи	Рідко	Підвищення рівня печінкових трансаміназ
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже рідко	Висипання*, кропив'янка*, тяжкі шкірні реакції***
Загальні розлади та зміни у місці ін'єкції	Часто	Реакції у місці введення (біль та печіння)
	Рідко	Нездужання
	Частота невідома	Еритема, почервоніння, свербіж

* Повідомлялося про дуже рідкісні випадки реакцій гіперчутливості у вигляді анафілактичного шоку, кропив'янки, висипань, що потребують припинення лікування.

** У післяреєстраційний період, при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном; зазвичай, за наявності факторів ризику.

*** Повідомлялося про випадки серйозних шкірних реакцій, що потребують припинення лікування.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Несумісність.

Інфулган не слід змішувати з іншими розчинами, окрім тих, що вказані у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мл у пляшці скляній або по 100 мл у пляшці полімерній. По 1 пляшці у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм»

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел. (044) 281-01-01.