

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Парацетамол, 10 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: парацетамол.

Каждый мл раствора содержит 10 мг парацетамола.

Каждая бутылка объемом 100 мл содержит 1000 мг парацетамола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный или от слегка розоватого до светло – желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение острой боли средней степени выраженности (особенно в послеоперационном периоде) и краткосрочное купирование лихорадки у взрослых и детей от 1 месяца, когда внутривенное применение клинически оправдано или при невозможности введения другими путями.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Непреднамеренное превышение рекомендованных доз может привести к серьезному нарушению функции печени, в том числе с фатальным исходом. При определении дозы следует также учитывать индивидуальные факторы риска гепатотоксичности, присутствующие у пациента: печеночную недостаточность, хронический алкоголизм, хронические нарушения питания, обезвоживание.

Дозы рассчитываются, исходя из массы тела пациента.

Масса тела пациента	Доза парацетамола на одно применение (раствор 10 мг/мл)	Минимальный интервал между приемами	Максимальная суточная доза*
> 50 кг	1 г, т.е. 1 бутылка/контейнер (100 мл) до	4 часа	Не более 4 г

	4-х раз в сутки		
> 33 кг – ≤ 50 кг	15 мг/кг, т.е. 1,5 мл/кг до 4-х раз в сутки	4 часа	≤ 60 мг/кг, но не более 3 г
> 10 кг – ≤ 33 кг	15 мг/кг, т.е. 1,5 мл/кг до 4-х раз в сутки	4 часа	≤ 60 мг/кг, но не более 2 г
≤ 10 кг **	7,5 мг/кг, т.е. 0,75 мл/кг до 4-х раз в сутки	4 часа	≤ 30 мг/кг, максимальная суточная доза – не более 30 мг/кг

* Максимальная суточная доза с учетом приема всех препаратов, содержащих парацетамол или пропарацетамол.

** Безопасность и эффективность препарата для недоношенных детей не установлена.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы для пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина ≤30 мл/мин) интервал между введениями препарата должен составлять не менее 6 часов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени суточная доза парацетамола должна быть снижена или увеличен интервал между приемами препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг (не более 2 г/сутки) в следующих случаях:

- у взрослых с весом менее 50 кг;
- при хронических заболеваниях печени или компенсированных заболеваниях печени в активной стадии у взрослых, в особенности при печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести;
- синдром Жильбера (семейная гипербилирубинемия);
- у пациентов с хроническим алкоголизмом;
- при нарушениях питания (низкие запасы печеночного глутатиона);
- у пациентов с обезвоживанием.

Дети

Препарат Парацетамол противопоказан к применению у детей в возрасте от 0 до 1 месяца.

При введении препарата детям и подросткам бутылку/контейнер с препаратом нельзя подвешивать как инфузионный сосуд в связи с небольшим объемом вводимого препарата.

Во избежание ошибок при расчете доз для детей с массой тела менее 10 кг рекомендуется указывать объем для однократного введения в миллилитрах (мл), при этом у данной группы пациентов вводимый объем лекарственного препарата Парацетамол не должен превышать

7,5 мл на одну инфузию.

У пациентов с меньшей массой тела требуется введение меньших объемов препарата.

Для того чтобы отмерить дозу препарата с учетом массы тела ребенка и необходимого объема, следует использовать шприцы объемом 5 мл или 10 мл.

Способ применения

Внутривенная однократная инфузия в течение 15 минут.

Инструкции по приготовлению и растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к парацетамолу или пропарацетамолу гидрохлориду (пролекарство парацетамола), или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность или декомпенсированные заболевания печени в активной стадии.
- Период новорожденности (до 1 мес).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин),
- доброкачественные гипербилирубинемии (в т.ч. синдром Жильбера, вирусный гепатит, алкогольное поражение печени),
- хронический алкоголизм,
- хроническое недоедание,
- анорексия,
- булимия,
- кахексия,
- гиповолемия,
- обезвоживание,
- период грудного вскармливания,
- пожилой возраст,
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Особые указания

Рекомендуется перевод пациента на пероральный прием обезболивающих препаратов, как только появляется такая возможность.

Риск развития очень серьезных поражений печени возрастает при превышении рекомендованных доз (в том числе при одновременном применении препарата

Парацетамол и других препаратов, содержащих парацетамол и пропарацетамол), а также у пациентов с хроническим алкоголизмом. Клинические симптомы и признаки поражения печени (включая молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, холестатический гепатит, цитолитический гепатит) обычно наблюдаются через 2 дня после приема препарата и достигают максимума, обычно, через 4–6 дней.

При приеме препарата Парацетамол могут развиваться серьезные кожные реакции, такие как острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, которые могут приводить к летальному исходу. Пациенты должны быть проинформированы о признаках серьезных кожных реакций. Прием препарата должен быть прекращен при первых проявлениях кожных реакций или любых иных признаках гиперчувствительности.

Во избежание риска передозировки не рекомендуется одновременный прием препарата Парацетамол и других препаратов, содержащих парацетамол или пропарацетамол (как отпускаемых по рецепту врача, так и безрецептурных).

Искажает результаты количественного определения содержания мочевой кислоты в плазме.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 100 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пробенецид почти в два раза снижает клиренс парацетамола, ингибируя процесс его конъюгации с глюкуроновой кислотой. При одновременном применении следует рассмотреть вопрос о снижении дозы парацетамола.

Индукторы микросомальных ферментов печени (например, этанол, барбитураты, изониазид, рифампицин, антикоагулянты, зидовудин, амоксициллин + клавулановая кислота, фенитоин) увеличивают продукцию гидроксированных активных метаболитов, что обуславливает возможность развития тяжелых интоксикаций при небольших передозировках.

Фенитоин снижает эффективность парацетамола и увеличивает риск развития гепатотоксичности. Пациентам, принимающим фенитоин, следует избегать применения парацетамола в высоких дозах и/или в течение длительного времени.

Необходимо контролировать состояние таких пациентов на предмет развития признаков гепатотоксичности.

Этанол способствует развитию острого панкреатита.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. циметидин) снижают риск

гепатотоксического действия.

Длительное применение *барбитуратов* снижает эффективность парацетамола.

Длительное совместное применение парацетамола и других *нестероидных противовоспалительных препаратов (салициламид)* повышает риск развития анальгетической нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности.

Одновременное длительное применение парацетамола в высоких дозах и *салицилатов* повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря. Салициламид увеличивает период полувыведения парацетамола.

Одновременное применение парацетамола в виде инфузий (4 г/сутки, не менее 4 суток) и *кумаринов, включая варфарин*, может приводить к незначительному изменению международного нормализованного отношения (МНО). Следует контролировать МНО во время лечения и в течение недели после прекращения инфузий парацетамола.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола с *флуклоксациллином* ввиду повышенного риска метаболического ацидоза с высокой анионной разницей особенно у пациентов с факторами риска развития недостаточности глутатиона, такими как, тяжелая почечная недостаточность, сепсис, недоедание, хронический алкоголизм. Рекомендовано тщательное наблюдение с целью выявления признаков нарушений кислотно-щелочного баланса, а именно метаболического ацидоза с высокой анионной разницей (HAGMA), включая содержание 5-оксопролина в моче.

4.6. Беременность и лактация

Беременность

Клинический опыт внутривенного применения парацетамола у беременных ограничен. Однако эпидемиологические данные перорального применения не выявили нежелательных побочных эффектов у беременных и у плода/новорожденного. Ожидаемые данные влияния парацетамола при применении во время беременности не показали повышения риска возникновения пороков развития плода.

Репродуктивные исследования внутривенных форм парацетамола не проводились на животных. Однако подобные исследования парацетамола для перорального применения не показали развития фетотоксических побочных эффектов.

Тем не менее, препарат Парацетамол следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза превышает возможный риск для матери и плода. Рекомендованные дозы и длительность приема должны строго контролироваться.

Лактация

При приеме парацетамола внутрь его небольшие количества экскретируются в грудное молоко. Появление сыпи было отмечено у детей, чьи матери применяли парацетамол в период грудного вскармливания.

Тем не менее, парацетамол может применяться в период грудного вскармливания, однако следует соблюдать осторожность при приеме препарата в этот период.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Парацетамол не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), не часто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	очень редко	тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна*	реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, анафилаксия, отек Квинке
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	очень редко	тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	редко	понижение артериального давления
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	частота неизвестна*	тошнота, рвота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	редко	повышение активности «печеночных» ферментов, как правило, без развития желтухи

	частота неизвестна*	молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность, повышение активности «печеночных» ферментов
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	очень редко	покраснение кожи, зуд, сыпь на коже и слизистых (обычно эритематозная или уртикарная)
	частота неизвестна*	острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), синдром Стивенса- Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	редко	недомогание
	частота неизвестна*	болезненность и чувство жжения в месте введения препарата

* – Указанные нежелательные реакции также отмечались при пострегистрационном применении препарата, однако их частота не установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

При передозировке возможно нарушение функции печени (включая молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, холестатический гепатит, цитолитический гепатит), особенно у пожилых пациентов, детей, пациентов с заболеваниями печени, пациентов с хроническим алкоголизмом, пациентов с нарушениями питания, а также у пациентов,

принимающих индукторы микросомальных ферментов печени. В указанных выше случаях – может быть летальный исход.

Клиническая картина острой передозировки развивается в течение 24 ч после приема парацетамола.

Симптомы

Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, снижение аппетита, ощущение дискомфорта в брюшной полости, абдоминальная боль), бледность кожных покровов. При одномоментном введении взрослым 7,5 г и более или детям более 140 мг/кг происходит цитоллиз гепатоцитов с полным и необратимым некрозом печени, развитием печеночной недостаточности, метаболического ацидоза и энцефалопатии, которые могут привести к коме и летальному исходу. Через 12–48 часов после введения парацетамола отмечается повышение активности «печеночных» трансаминаз, лактатдегидрогеназы, концентрации билирубина и снижение содержания протромбина.

Клинические симптомы повреждения печени проявляются через 2 суток после передозировки препарата и достигают максимума на 4–6 день.

Лечение

- Немедленная госпитализация.
- Определение количественного содержания парацетамола в плазме крови перед началом лечения в как можно более ранние сроки после передозировки.
- Введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона – метионина и N-ацетилцистеина в течение 10 ч после передозировки. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его введения.
- Симптоматическое лечение.
- Печеночные тесты следует проводить в начале лечения и затем – каждые 24 часа. В большинстве случаев активность печеночных трансаминаз нормализуется в течение 1–2 недель. В очень тяжелых случаях может потребоваться пересадка печени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; другие анальгетики и антипиретики; анилиды.

Код АТХ: N02BE01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Парацетамол обладает обезболивающим, жаропонижающим действием.

Обезболивающее действие парацетамола наступает в течение 5–10 мин после начала инфузии и достигает максимума через 1 час; длительность действия от 4 до 6 ч.

Жаропонижающее действие парацетамола наступает в течение 30 мин после начала инфузии; длительность действия не менее 6 ч.

Точный механизм обезболивающего и жаропонижающего действия парацетамола не установлен. По-видимому, он включает в себя центральный и периферический компоненты.

Фармакодинамические эффекты

Известно, что парацетамол ингибирует циклооксигеназу I и II преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на циклооксигеназу, что объясняет практически полное отсутствие у него противовоспалительного эффекта. Отсутствие влияния на синтез простагландинов в периферических тканях обуславливает отсутствие у него отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка натрия и воды) и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность парацетамола при введении в виде инфузии в дозе 1 г не отличается от биодоступности 2 г пропарацетамола (содержит 1 г парацетамола). Максимальная концентрация парацетамола в плазме крови достигается через 15 мин после внутривенной инфузии в дозе 1 г и составляет 30 мкг/мл.

Распределение

Объем распределения у взрослых составляет 1 л/кг. Парацетамол слабо связывается с белками плазмы. Проникает через гематоэнцефалический барьер; через 20 мин после внутривенной инфузии дозы 1 г в спинномозговой жидкости обнаруживается значительная концентрация парацетамола (около 1,5 мкмоль/мл).

Биотрансформация

У взрослых парацетамол метаболизируется в основном в печени с образованием глюкуронидов и сульфатов. Небольшая часть (4 %) парацетамола метаболизируется цитохромом P450 с образованием активного промежуточного метаболита (N-ацетилбензохинонимина), который в нормальных условиях быстро обезвреживается восстановленным глутатионом и выводится почками после связывания с цистеином и меркаптуровой кислотой. Однако при массивной передозировке количество этого токсичного метаболита возрастает.

Элиминация

Период полувыведения у взрослых составляет 2,7 ч, у детей 1,5–2 ч, общий клиренс 18 л/ч. У взрослых парацетамол выводится, главным образом, с мочой; 90 % принятой дозы выводится почками в течение 24 ч, в основном в виде глюкуронида (60–80 %) и сульфата (20–30 %). Менее 5 % выводится в неизмененном виде.

Линейность (нелинейность)

У взрослых при однократном и повторном введении парацетамола в течение 24-х часов в дозах до 2 г его фармакокинетика носит линейный характер.

Почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 10–30 мл/мин) выведение парацетамола несколько замедляется, а период полувыведения составляет 2 – 5,3 ч. Скорость выведения глюкуронида и сульфата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в 3 раза ниже, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У больных с нарушениями функции печени необходимо соблюдать осторожность при приеме парацетамола, поскольку индукция изофермента CYP2E1 приводит к увеличению образования гепатотоксичного метаболита парацетамола.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика парацетамола у пожилых пациентов не изменяется.

Дети

У детей отличается только период полувыведения из плазмы, который несколько короче по сравнению со взрослыми (1,5–2 ч). Кроме того, у детей до 10 лет парацетамол в большей степени выводится в виде сульфата, а не глюкуронида, что характерно для взрослых пациентов. При этом общий клиренс парацетамола и его метаболитов у пациентов всех возрастных групп одинаков.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия гидрофосфата дигидрат

Хлористоводородной кислоты 1 М раствор или

Натрия гидроксида 1 М раствор

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат нельзя смешивать в одном флаконе для инфузий с другими лекарственными

препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 30 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 50 или 100 мл в бутылки полиэтиленовые из полиэтилена низкой плотности без колпачка или с навариваемым колпачком (евроколпачком) из полиэтилена низкой плотности/ из полиэтилена низкой плотности и фольги, резины, или колпачком укупорочным из полиэтилена высокого давления, полиэтилена низкого давления, термопластичного эластомера, или крышкой полимерной (из полипропилена, полиэтилена высокого давления, полиэтилена низкого давления, полиизопренового каучука или эластомера) с двумя портами.

По 50 или 100 мл в контейнеры мягкие полипропиленовые или в контейнеры из пленки полипропиленовой, укупоренные инъекционным портом и инфузионным портом с контролем первого вскрытия. Каждый контейнер вместе с поглотителем кислорода в барьерный пакет из полипропиленовой пленки.

На каждую полиэтиленовую бутылку наклеивают этикетку самоклеящуюся или этикетку из бумаги этикеточной, или бумаги для печати офсетной.

На каждый контейнер с помощью этикетки полипропиленовой прозрачной самоклеящейся или альтернативным методом термопечати наносят информацию первичной упаковки.

При необходимости на барьерный пакет наносят самоклеящийся стикер.

Вторичная (потребительская) или групповая упаковка лекарственного препарата.

По 1 бутылке или по 1 контейнеру в барьерном пакете вместе с инструкцией по применению в пачку из картона коробочного или хром-эрзац.

По 1 или 10, 20, 24 бутылок без пачек или по 1 или 10, 20, 24 контейнеров в барьерном пакете без пачек с равным количеством инструкций по применению в ящик из картона гофрированного (для стационаров).

На каждый ящик наклеивают этикетку самоклеящуюся или этикетку из бумаги этикеточной, или бумаги для печати офсетной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по приготовлению и растворению лекарственного препарата перед

применением

Инфузию следует проводить немедленно после вскрытия бутылки/контейнера; неиспользованный остаток препарата уничтожают. Контейнер с препаратом необходимо извлечь из барьерного пакета непосредственно перед применением. Перед началом инфузии бутылку/контейнер с препаратом следует внимательно осмотреть на предмет отсутствия видимых механических частиц и изменения цвета раствора.

Допускается дополнительное разведение 0,9 % раствором хлорида натрия или 5 % раствором декстрозы, дополнительно на 1/10 часть первоначального объема. Разведенный раствор следует использовать в течение часа после приготовления, включая время инфузии. Для инфузии применяют иглу диаметром 0,8 мм, которую вводят в бутылку/контейнер, держа строго вертикально.

Как и в случае других растворов для инфузий, во избежание эмболии пузырьками воздуха следует соблюдать особую осторожность, особенно в конце инфузии, независимо от того, в какую вену вводится препарат.

Необходимый для введения пациенту объем препарата необходимо извлечь из бутылки/контейнера и развести в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы в соотношении 1:10 (один объем препарата в девяти объемах раствора для разведения) и вводить пациенту в течение 15 минут (см. раздел 4.2).

Утилизация

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ИСТ-ФАРМ» (ООО «ИСТ-ФАРМ»)

692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, д. 120-Б

Тел.: +7 (4234) 31-83-31, 33-69-88

Адрес электронной почты: secret@eastpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ИСТ-ФАРМ» (ООО «ИСТ-ФАРМ»)

692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, д. 120-Б

Тел.: 8-800-100-15-50

www.pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Парацетамол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>