

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

Парацимил, 10 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: парацетамол.

Каждый мл содержит 10 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 коричневатый, или желтоватый, или коричневато-желтый раствор.

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

Лечение острой боли средней степени выраженности (особенно в послеоперационном периоде) и краткосрочное купирование лихорадки на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний у взрослых и детей, когда внутривенное применение клинически оправдано и/или невозможно введение другими путями.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Дозы рассчитываются, исходя из массы тела пациента.

Масса тела пациента	Доза парацетамола на 1 применение (раствор 10 мг/мл)	Минимальный интервал между приемами	Максимальная суточная доза*
> 50 кг	1 г, т.е. 1 флакон (100 мл) или 2 флакона (50 мл) до 4-х раз в сутки	4 часа	Не более 4 г
> 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 применения всех лекарственных препаратов, содержащих парацетамол или пропарацетамол.

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

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

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

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, раствор для инфузий

10 мг/мл 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.

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

Способ применения

Внутривенная однократная инфузия в течение 15 минут.

Инструкцию по 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 (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или декомпенсированные заболевания печени в активной стадии;
- период новорожденности (до 1 месяца).

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;
- нарушения функции печени (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- период беременности;
- полное парентеральное питание.

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 Парацимил с другими препаратами, содержащими парацетамол и пропацетамол), а также у пациентов с хроническим алкоголизмом. Клинические симптомы и признаки поражения печени (включая молниеносный гепатит, печеночную недостаточность, холестатический гепатит, цитолитический гепатит) обычно наблюдаются через 2 дня после приема препарата и достигают максимума обычно через 4–6 дней.

При приеме препарата Парацимил 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 Парацимил должен быть прекращен при первых проявлениях кожных реакций или любых иных признаках гиперчувствительности.

Во избежание риска передозировки не рекомендуется одновременный прием с другими препаратами, содержащими парацетамол или пропацетамол (как отпускаемыми по рецепту врача, так и безрецептурными).

Парацимил может искажать результаты анализа мочевой кислоты при применении фосфорновольфрамовой кислоты и влиять на результаты анализа концентрации глюкозы в крови с использованием глюкозооксидазы, пероксидазы.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 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 строго 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. Фертильность, 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 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

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, анафилаксия, отек Квинке.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: редко – понижение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна – тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повышение активности «печеночных» ферментов, как правило, без развития желтухи; частота неизвестна – молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность, повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: 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.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – недомогание; частота неизвестна – болезненность и чувство жжения в месте введения препарата.

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 (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 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

Симптомы

При передозировке возможно нарушение функции печени (включая молниеносный гепатит, печеночную 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 с летальным исходом.

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 ч 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 ч. 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 минут после начала инфузии и достигает максимума через 1 ч; длительность действия – от 4 до 6 ч.

Жаропонижающее действие парацетамола наступает в течение 30 минут 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. Известно, что парацетамол ингибирует циклооксигеназу I и II преимущественно в центральной нервной системе (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 пропанацетамола (содержит 1 г парацетамола). Максимальная концентрация парацетамола в плазме крови достигается через 15 минут 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 минут 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 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 пациентов 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 гидрофосфат дигидрат

Хлористоводородной кислоты раствор 5 М или

Натрия гидроксида раствор 1 М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл или 100 мл во флаконы полипропиленовые (Полифлак) (не содержат ПВХ), изготовленные по технологии "blow-fill-seal" «выдув-наполнение-герметизация» (Bottelpack®) из гранул полипропилена марки Purell или полипропилена марки Bormed, или полипропилена марки SIBEX, или из полипропилена для инфузионных и инъекционных

препаратов в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи действующего издания, с запаянной горловиной, с самоспадающимся корпусом со шкалой и петлей-держателем, с приваренными полипропиленовыми колпачками. Колпачки могут быть с 2-мя отдельными стерильными портами, закрытыми защитными полипропиленовыми заглушками или защитной алюминиевой фольгой. При вскрытии одного порта стерильность другого сохраняется.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Для стационаров

По 36 флаконов по 50 мл или 100 мл вместе с равным количеством инструкций по применению в гофрокоробе из картона.

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

Препарат нельзя смешивать в одном флаконе для инфузий с другими лекарственными препаратами.

Инфузию следует проводить немедленно после вскрытия флакона; неиспользованный остаток препарата уничтожают. Перед началом инфузии флакон 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 во флакон строго вертикально.

Как и в случае других растворов для инфузий, поставляемых в упаковке, внутри которой имеется воздух, 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 флакона и развести в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы в соотношении 1:10 (один объем препарата в девяти объемах раствора для разведения) и вводить пациенту в течение 15 минут.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

Электронная почта: grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 800 700 04 73

Электронная почта: ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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