

## **Склад**

*действующее вещество:* парацетамол;

1 мл раствора содержит парацетамола 10 мг;

*другие составляющие:* маннит (Е 421), натрия гидрофосфат дигидрат, цистеина гидрохлорида моногидрат, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

## **Лікарська форма**

Раствор для инфузий.

*Основные физикохимические свойства:* прозрачный раствор.

## **Фармакотерапевтична група**

Анальгетики и антипиретики. Код АТХ N02B E01.

## **Фармакодинаміка**

Препарат оказывает болеутоляющее и жаропонижающее действие. Парацетамол блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) I и II только в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В возбужденных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Отсутствие влияния на синтез простагландинов в периферических тканях обуславливает отсутствие у препарата негативного воздействия на водно-солевой обмен (задержка натрия и воды) и слизистую пищеварительного тракта.

## **Фармакокінетика**

Парафузий 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.

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

## Взрослые

### *Всасывание*

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

Биодоступность после в/в инфузии 500 мг и 1 г парацетамола такая же, как и после введения 1 г и 2 г пропацетамола (содержащая 500 мг и 1 г парацетамола соответственно). Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается в конце инфузионного введения 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. Незначительная часть (менее 4%) метаболизируется цитохромом P450 с образованием промежуточного метаболита (N-ацетилбензохинонимина), который в нормальных условиях быстро нейтрализуется восстановленным глутатионом и выводится с мочой после связывания с цистеином и меркаптопурином. Однако при массивном отравлении количество этого токсического метаболита растет.

### *Вывод*

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

### Дети

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

Таблица 1

Фармакокинетические величины в соответствии с возрастом  
(стандартизированный клиренс,  $*CL_{std}/F_{перорал.}$  (л.ч<sup>-1</sup> 70 кг<sup>-1</sup>))

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

\*- CLstd – оценка группы пациентов по CL (клиренсу).

### Особые группы пациентов

*Пациенты с почечной недостаточностью*

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) выведение парацетамола несколько замедлено, период полувыведения составляет от 2 до 5,3 часа. Скорость выведения глюкуронидов и сульфатов у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в три раза медленнее, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) минимальный интервал между введениями следует увеличить до 6 часов.

### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика и метаболизм парацетамола у пациентов пожилого возраста не изменены. Корректировка дозы не требуется.

## **Показания**

Кратковременное лечение умеренной боли, особенно в послеоперационный период, и кратковременное лечение гипертермических реакций, когда внутривенное применение клинически обосновано или другие способы применения неприемлемы.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к парацетамолу, пропацетамолу гидрохлорида (предшественнику парацетамола) или другим компонентам препарата. Тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность.

### Особые меры безопасности

Необходимо соблюдать осторожность при назначении и применении препарата, чтобы избежать ошибок в дозировке из-за путаницы между миллиграммами (мг) и миллилитрами (мл), что может привести к случайной передозировке и летальному исходу. При назначении необходимо указать общую дозу в миллиграммах и объем дозы в миллилитрах.

Для предотвращения передозировки необходимо убедиться, что другие назначенные лекарственные средства не содержат парацетамол.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Пробенецид вдвое снижает клиренс парацетамола путем блокирования связывания с глюкуроновой кислотой, поэтому при комбинированной терапии с пробенецидом дозу парацетамола нужно уменьшить.

Салицилаты могут увеличивать период полувыведения парацетамола из организма.

Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) могут способствовать развитию тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке.

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

### **Особливості застосування**

Риск развития повреждений печени при лечении препаратом растет у больных с алкогольным гепатозом.

Применение парафузива может негативно влиять на результаты лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевины в плазме крови.

При длительном лечении требуется контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.

Необходимо избегать ошибок в дозировке из-за путаницы между миллиграммами (мг) и миллилитрами (мл), что может привести к случайной передозировке и летальному исходу.

Рекомендуется использовать пероральный парацетамол, если это возможно.

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

Риск поражения печени возрастает при назначении Парафузива в дозах выше рекомендованных. 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 скорее.

С осторожностью применяют препарат при наличии у пациента:

- гепатоцеллюлярной недостаточности;

- тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- хронического алкоголизма;
- алиментарное истощение (снижение резерва глутатиона в печени);
- обезвоживание.

Это лекарственное средство содержит гидроксид натрия, следует быть осторожными при назначении препарата пациентам, применяющим натрий-контролируемую диету.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Не влияет.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Беременность*

Значительное количество данных по применению препарата беременным женщинам подтверждает отсутствие мальформативного эффекта или фетальной/неонатальной токсичности.

Эпидемиологические исследования развития нервной системы у детей, подвергавшихся внутриутробному влиянию парацетамола, не дают убедительных результатов. В случае клинической необходимости, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка, парацетамол можно применять во время беременности, однако его необходимо использовать в самой низкой эффективной.

Эпидемиологические исследования развития нервной системы у детей, подвергавшихся внутриутробному влиянию парацетамола, не дают убедительных результатов. В случае клинической необходимости, когда ожидаемая польза матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка, парацетамол можно применять во время беременности, однако его необходимо использовать в самой низкой эффективной дозе, в течение кратчайшего периода времени и при наименьшей частоте применения.

Репродуктивные исследования внутривенной формы парацетамола на животных не проводились. Исследования перорального способа применения не показали фетотоксических эффектов.

#### *Кормление грудью*

После перорального использования парацетамол экскретируется в грудное молоко в небольших количествах. Не отмечено никаких побочных эффектов у детей при применении парацетамола в период кормления грудью.

### Спосіб застосування та дози

Препарат применяют внутривенно.

Для взрослых, подростков и детей с массой тела более 33 кг используют раствор во флаконах по 100 мл.

Для детей с массой тела менее 33 кг используют раствор во флаконах по 50 мл.

Дозировка зависит от массы тела пациента.

Таблица 2

| Масса тела пациента                                              | Одноразовая доза | Объем на один прием | Максимальный объем препарата (10 мг/мл) на один прием в соответствии с верхними границами массы тела для группы (мл)** | Максимальная суточная доза |
|------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| $\leq 10$ кг*                                                    | 7,5 мг/кг        | 0,75 мл/кг          | 7,5 мл                                                                                                                 | 30 мг/кг                   |
| $> 10$ кг - $\leq 33$ кг                                         | 15 мг/кг         | 1,5 мл/кг           | 49,5 мл                                                                                                                | 60 мг/кг, не превышая 2 г  |
| $> 33$ кг - $\leq 50$ кг                                         | 15 мг/кг         | 1,5 мл/кг           | 75 мл                                                                                                                  | 60 мг/кг, не превышая 3 г  |
| $> 50$ кг, при наличии факторов риска развития гепатотоксичности | 1 г              | 100 мл              | 100 мл                                                                                                                 | 3 г                        |

|                                                                               |     |           |        |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|-----|
| > 50 кг, при<br>отсутствии<br>факторов риска<br>развития<br>гепатотоксичности | 1 г | 100<br>мл | 100 мл | 4 г |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|-----|

\* - Недоношенные новорожденные: данные о безопасности и эффективности для недоношенных новорожденных отсутствуют.

\*\* - Пациенты с более низкой массой тела нуждаются в меньших объемах.

Минимальный интервал между вводами должен составлять 4 часа. Курс лечения обычно не превышает 4 инфузий в течение 1 дня.

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 при приеме таких препаратов.

#### Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени

Назначая парацетамол пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), рекомендуется увеличить минимальный интервал между приемами до 6 часов.

Пациенты с гепатоцеллюлярной недостаточностью, хроническим алкоголизмом, хронически недоедающие пациенты (низкие запасы печеночного глутатиона), пациенты с дегидратацией

Максимальная суточная дозировка не должна превышать 3 г.

Раствор парацетамола применять в виде 15-минутной инфузии.

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

- Флакон с препаратом не повышать для инфузии из-за небольшого объема лекарственного средства, которое необходимо применить.
- Необходимый объем препарата набирать из флакона с помощью шприца и применять неразбавленным или разводить в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы в соотношении одна часть препарата к девяти частям раствора для разведения и вводить пациенту в течение 15 минут. Необходимо использовать разбавленный раствор в течение 1 ч после его приготовления (включая время проведения инфузии).
- 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 следует соблюдать рекомендации по дозировке.

## **Діти**

Применять с первых дней жизни. Не применять недоношенным новорожденным.

## **Передозування**

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

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

Передозировка у взрослых может при однократном введении в дозе 7,5 г и более, у детей – в дозе 140 мг/кг массы тела. При этом развивается цитоллиз печени, печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, энцефалопатия, что может привести к коме и летальному исходу пациента. В течение 12-48 часов растет уровень печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), лактатдегидрогеназы, билирубина и уменьшается уровень протромбина.

Клинические симптомы повреждения печени появляются через 2 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), при возможности не позднее чем через 10 часов после передозировки. НАС можно применять и позже, чем через 10 ч после передозировки, однако лечение должно длиться дольше;
- симптоматическое лечение.

Перед началом лечения необходимо провести печеночные тесты и повторять 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.

### Побічні реакції

Как и в случае применения других средств, содержащих парацетамол, побочные реакции возникали редко ( $> 1/10000$  -  $< 1/1000$ ) или очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).  
табл. 3.

Таблица 3

| Системы органов                                  | Редко                              | Очень редко                              |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| Общие расстройства                               | Недомогание                        | Реакции гиперчувствительности            |
| Со стороны сердца                                | Артериальная гипотензия            |                                          |
| Со стороны гепатобилиарной системы               | Рост уровня печеночных трансаминаз |                                          |
| Со стороны системы крови и лимфатической системы |                                    | Тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения |

В клинических исследованиях сообщалось о частых побочных реакциях у пациентов в месте введения (боль и жжение).

Очень редко наблюдались реакции повышенной чувствительности: от простой сыпи или крапивницы до анафилактического шока, что требовало прекращения

лечения.

Также сообщалось о случаях эритемы, покраснения, зуда и тахикардии.

### **Термін придатності**

2 года.

### **Умови зберігання**

Хранить при температуре не выше 30 С в оригинальной упаковке. Не охлаждать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 100 мл раствора во флаконе. По 10 флаконов в картонной упаковке.

### **Категорія відпуску**

По рецепту.

### **Виробник**

С.М. Фармачеутичи С.Р.Л.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Зона Индустриале 85050м. Тито (ПЦ), Италия.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).