

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕКСОПОН
(EXOPON)

Склад:

діюча речовина: парацетамол;

1 мл розчину містить 10 мг парацетамолу;

допоміжні речовини: гідроксипропілбетадекс, динатрію едетат, натрію хлорид, натрію дигідрофосфат дигідрат, динатрію гідрофосфат дигідрат, 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 ще не встановлений, він може включати центральну та периферичну дії.

Парацетамол 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.

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

Фармакокінетика.

Дорослі.

Всмоктування.

Після одноразового застосування до 2 г та після повторного застосування упродовж 24 годин фармакокінетика парацетамолу лінійна.

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

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 у 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 зі сечею після зв'язування з цистеїном і меркаптопурииновою кислотою. Однак при масивному отруєнні кількість цього токсичного метаболіту зростає.

Виведення.

Метаболіти парацетамолу виводяться головним чином зі сечею. 90 % введеної 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/год.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв) виведення парацетамолу дещо уповільнене, а період напіввиведення становить від 2 до 5,3 години. Швидкість виведення глюкуронів та сульфатів у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю втричі повільніша, ніж у здорових добровольців. Таким чином, пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) мінімальний інтервал між введеннями слід збільшити до 6 годин.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетика та метаболізм парацетамолу у пацієнтів літнього віку не змінені. Коригування дози не потрібне.

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 або до інших компонентів лікарського засобу.
Тяжка гепатоцелюлярна недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид спричиняє майже подвійне зниження кліренсу парацетамолу шляхом інгібування його кон'югації з глюкуроновою кислотою. У випадку застосування парацетамолу одночасно з пробенецидом необхідно розглянути доцільність зниження дози парацетамолу.

Саліциламід може подовжувати період напіввиведення парацетамолу.

Необхідно бути обережним у випадках застосування парацетамолу одночасно з речовинами, що індують ферменти (див. розділ «Передозування»).

Одночасне застосування парацетамолу (4 г на добу протягом щонайменше 4 днів) з пероральними антикоагулянтами може призвести до незначних змін показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). У цьому випадку підвищений контроль показників МНВ слід проводити протягом періоду одночасного застосування, а також протягом 1 тижня після припинення лікування парацетамолом.

При одночасному застосуванні з гормональними контрацептивами пришвидшується виведення парацетамолу з організму і можливе зменшення його анальгетичної дії. Антikonвульсанти (фенітоїн, фенobarбітал, метилфенobarбітал, примідон) зменшують біодоступність парацетамолу та посилюють гепатотоксичність.

При одночасному застосуванні з левоміцетином можливе посилення токсичності левоміцетину, можливо, через пригнічення його метаболізму в печінці.

При одночасному застосуванні з ламотриджином помірно підвищується виведення ламотриджину з організму.

При одночасному застосуванні з метоклопрамідом або домперидоном можливе збільшення абсорбції парацетамолу в тонкому кишечнику.

При одночасному застосуванні з рифампіцином можливе збільшення кліренсу парацетамолу внаслідок підвищення його метаболізму в печінці.

Є повідомлення про можливе підвищення токсичності зидовудину (нейтропенія, гепатотоксичність) при одночасному застосуванні з парацетамолом.

При одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном слід дотримуватися обережності, оскільки одночасний прийом був пов'язаний з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком як наслідком піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

РИЗИК МЕДИЧНИХ ПОМИЛОК!

Щоб уникнути помилок дозування через невідповідність між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл), необхідно ретельно розраховувати дози при призначенні та введенні лікарського засобу. Помилки можуть призвести до випадкового передозування і навіть до летального наслідку.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) як наслідку піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Рекомендується використовувати відповідну аналгетичну пероральну терапію, як тільки цей шлях введення стане можливим.

Щоб уникнути ризику передозування, слід перевірити, чи інші введені лікарські засоби не містять парацетамолу або пропацетамолу.

Застосування лікарського засобу в дозах, що перевищують рекомендовані, спричиняють ризик серйозного ураження печінки. Клінічні ознаки і симптоми ураження печінки (у тому числі фульмінантний гепатит, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зазвичай спостерігаються тільки в перші 2 дні після введення лікарського засобу, причому пік вираженості зазвичай проявляється через 4-6 днів. Лікування антидотом повинно бути проведене якнайшвидше (див. розділ «Передозування»).

Щодо усіх розчинів для інфузії у скляних флаконах, слід пам'ятати про необхідність моніторингу процедури, особливо при завершенні інфузії.

Парацетамол слід призначати з обережністю пацієнтам при:

- печінково-клітинній недостатності;
- тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв (див. розділи «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»));
- хронічному алкоголізмі;
- хронічному недоїданні (низькі запаси глутатіону в печінці);
- зневодненні.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 100 мл розчину, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Значна кількість даних щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам підтверджує відсутність мальформативного ефекту або фетальної/неонатальної токсичності. Епідеміологічні дослідження розвитку нервової системи у дітей, які піддавалися внутрішньоутробному впливу парацетамолу, не дають переконливих результатів. Репродуктивних досліджень з внутрішньовенною формою парацетамолу на тваринах не проводили. Однак дослідження з пероральною формою не продемонстрували вад розвитку та фетотоксичних ефектів. Однак парацетамол слід застосовувати у період вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини та у випадку клінічної необхідності. У цьому випадку його слід використовувати у найнижчій ефективній дозі, протягом найкоротшого періоду часу і при найменшій частоті застосування.

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

застосовувати жінкам, які годують груддю.

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

Суттєвий вплив відсутній.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб ЕКСОПОН застосовувати внутрішньовенно.

Флакон по 100 мл призначений для дорослих та дітей з масою тіла більше 33 кг.

Дозування:

Дозування залежить від маси тіла пацієнта (дивись таблицю нижче).

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта	Одноразова доза	Об'єм на один прийом	Максимальний об'єм лікарського засобу (10 мг/мл) на один прийом відповідно до верхніх меж маси тіла для групи (мл)**	Максимальна добова доза *
> 33 кг – ≤ 50кг	15 мг/кг	1,5 мл/кг	75 мл	60 мг/кг, не перевищуючи 3 г
> 50 кг, при 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

* 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 лікарських засобів.

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

Мінімальний інтервал між введеннями повинен становити не менше 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.

Пацієнти особливих груп.

Пацієнти з нирковою недостатністю тяжкого ступеня

Призначаючи парацетамол пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв), рекомендується збільшити мінімальний інтервал між прийомами до 6 годин.

Пацієнти з гепатоцелюлярною недостатністю, хронічним алкоголізмом, пацієнти, які хронічно недоїдають (низькі запаси печінкового глутатіону), пацієнти з дегідратацією.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 3 г.

Спосіб застосування

Будьте обережні при призначенні та застосуванні лікарського засобу ЕКСОПОН, щоб уникнути помилок дозування через невідповідність між міліграмами (мг) та мілілітрами (мл), які можуть призвести до випадкового передозування і навіть до летального наслідку.

Необхідно ретельно розраховувати дози при призначенні та введенні лікарського засобу. При оформленні рецептів вказуйте загальну дозу в мг, так і загальну дозу в об'ємі.

Розчин парацетамолу вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин.

Інформація для флакону ємністю 100 мл:

Необхідний об'єм препарату слід набирати з флакону за допомогою голки 0,8 мм, тримаючи флакон вертикально необхідно проколоти пробку в спеціально вказаному місці.

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

Діти.

Не застосовувати дітям з масою тіла менше 33 кг.

Передозування.

Симптоми. Існує ризик ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, печінкову недостатність, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), особливо в осіб літнього віку, маленьких дітей, пацієнтів із захворюванням печінки, у випадках хронічного алкоголізму, у пацієнтів із хронічним недоїданням та в осіб зі зниженою ферментативною активністю. 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 від 7,5 г, у дітей – у дозі 140 мг/кг маси тіла. При цьому розвивається цитоліз печінки, печінкова недостатність, метаболічний ацидоз, енцефалопатія, що може 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 ураження печінки проявляються через 2 доби та досягають максимуму через 4–6 днів. Дози, що перевищують 20-25 г, потенційно летальні.

Лікування. Невідкладні заходи:

- негайна госпіталізація;
- визначення концентрації парацетамолу у плазмі крові якомога швидше після передозування до початку лікування;
- внутрішньовенне або пероральне застосування антидоту, N-ацетилцистеїну (NAC), у разі можливості не пізніше ніж через 10 годин після передозування. NAC можна застосовувати і пізніше, ніж 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 повертається 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 рідко ($> 1/10000 - < 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних) див. табл. 2.

У клінічних дослідженнях повідомлялося про часті ($\geq 1/100 - < 1/10$) побічні реакції у пацієнтів у місці введення (біль та печіння).

Таблиця 2

Системи органів	Часто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
-----------------	-------	-------	------------	------------------

З боку крові та лімфатичної системи			тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія	
З боку імунної системи			реакція гіперчутливості*, анафілактичний шок*	
З боку серцево-судинної системи		артеріальна гіпотензія		тахікардія, припливи
З боку печінки і жовчовивідних шляхів		підвищення рівня печінкових трансаміназ		
З боку шкіри та підшкірної клітковини			серйозні шкірні реакції ***	висипання*, кропив'янка*
Загальні розлади та реакції у місці введення	біль та відчуття печіння	нездужання		еритема, гіперемія, свербіж
З боку обміну речовин, метаболізму				метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком (частоту не можна оцінити за наявними даними) **

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

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

***Повідомляли про дуже рідкісні випадки серйозних шкірних реакцій, які потребують припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідку піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати внаслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Парацетамол не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 100 мл розчину у контейнері в захисному пакеті; по 12 контейнерів у захисному пакеті у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЮНІ-ФАРМА КЛЕОН ЦЕТІС ФАРМАСЬЮТІКАЛ ЛАБОРАТОРІЕС СА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

14-й км Національної дороги 1 Буд. А та Буд. Б, Като Кіфісія Аттика, 14564, Греція.