

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАЛГІН-ФС

(PENTALGIN-PS)

Склад:

діючі речовини: парацетамол, метамізол натрію моногідрат (анальгін), кофеїн, фенобарбітал, кодеїну фосфат гемігідрат;

1 таблетка містить парацетамолу 300 мг, метамізолу натрію моногідрату (анальгін) 300 мг, кофеїну 50 мг, фенобарбіталу 10 мг, кодеїну фосфату гемігідрату у перерахунку на кодеїну фосфат 8 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, кислота стеаринова, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, білого або жовтувато-білого кольору, з плоскою поверхнею, круглої форми з фаскою, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики. Метамізол натрію у комбінації з психотропними препаратами. Код АТХ N02B B72.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат чинить аналгетичну, жарознижувальну, протизапальну, спазмолітичну, седативну дію. Препарат Пенталгін-ФС – комбінований препарат, який поєднує властивості активних компонентів.

Метамізол натрію та парацетамол – складові групи ненаркотичних аналгетиків, що чинять виражену протизапальну, жарознижувальну дію, мають аналгетичну активність.

Кодеїну фосфат посилює дію ненаркотичних аналгетиків (блокує опіатні рецептори, стимулює антиноцицептивну систему та змінює емоційне сприйняття болю).

Кофеїн спричиняє розширення кровоносних судин скелетних м'язів, головного мозку, серця, нирок; підвищує розумову та фізичну працездатність, сприяє усуненню втоми та сонливості; підвищує артеріальний тиск при артеріальній гіпотензії; збільшує проникність гістогематичних

бар'єрів та підвищує біодоступність ненаркотичних аналгетиків, що сприяє посиленню терапевтичного ефекту.

Фенобарбітал чинить седативну дію.

Фармакокінетика.

Кінетику комбінованого препарату Пенталгін-ФС не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виражений больовий синдром різного генезу: головний біль, зубний біль, невралгії, міалгії, артралгії, дисменорея; як жарознижувальний засіб.

Лікарський засіб показаний для застосування дітям віком від 12 років для лікування гострого помірною болі, який не полегшується іншими знеболювальними засобами, такими як парацетамол або ібупрофен (як монопрепаратами).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кодеїну або до інших опіоїдних аналгетиків, до кофеїну або інших похідних ксантинів (теофілін, теобромін), до похідних піразолону або до будь-якого з компонентів лікарського засобу; період після операції на жовчовивідних шляхах, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота; ризик паралітичної непрохідності кишечника, хронічний запор, виражені порушення функції нирок та/або печінки, вроджені гіпербілірубінемії (у т. ч. синдром Жильбера), гострий панкреатит, цукровий діабет, гостра респіраторна депресія, респіраторні захворювання із задишкою, обструктивним синдромом, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу); органічні захворювання серцево-судинної системи, у т. ч. тяжкий атеросклероз; декомпенсована серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму, підвищений артеріальний тиск, виражена артеріальна гіпотензія, схильність до спазму судин, тромбоз, тромбофлебіт, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, порфірія, гіпертиреоз; агранулоцитоз в анамнезі, спричинений метамізолом, іншими піразолонами або піразолідинами; порушення функції кісткового мозку або захворювання кровотворної системи та крові (зокрема лейкопенія (у т. ч. цитостатична та інфекційна нейтропенія), тромбоцитопенія, виражена анемія (у т. ч. гемолітична)); міастенія, глаукома, черепно-мозкові травми або стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на знижувальну реакцію та інші вітальні реакції *при оцінці неврологічного статусу*); депресія, депресивні розлади зі схильністю хворого до суїцидальної поведінки, стани підвищеного збудження, порушення сну (у тому числі безсоння), епілепсія, алкогольна, наркотична, медикаментозна залежність (у т. ч. в анамнезі), стан алкогольного сп'яніння; літній вік. Застосування лікарського засобу протипоказано, якщо є підозра на гостру хірургічну патологію у пацієнта, до встановлення діагнозу.

Застосування лікарського засобу протипоказано таким групам пацієнтів:

- дітям віком до 12 років;
- дітям віком від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникненню обструктивного апное під час сну;
- дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією;
- жінкам у період вагітності або годування груддю;
- пацієнтам будь-якого віку, які мають надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6;
- пацієнтам літнього віку.

Не застосовувати супутньо з β -адреноблокаторами, трициклічними антидепресантами, інгібіторами моноаміноксидази (MAO) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів MAO.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з метамізолом натрію

Токсична дія *метамізолу натрію* посилюється при одночасному застосуванні з іншими ненаркотичними аналгетиками, трициклічними антидепресантами, гормональними контрацептивами та алопуринолом. Сарколізин, тіамазол, лікарські засоби, що пригнічують активність кісткового мозку, у т. ч. препарати золота, при застосуванні з метамізолом натрію збільшують імовірність гематотоксичності, у т. ч. розвитку лейкопенії. Знеболювальну дію метамізолу натрію посилюють блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, пропранолол, кодеїн, седативні засоби, транквілізатори (діазепам, триметозин тощо), послабляють – фенілбутазон, глутетимід, барбітурати та інші індуктори мікросомальних ферментів печінки. Мієлотоксичні лікарські засоби спричиняють посилення гематотоксичності. Метамізол натрію підвищує активність пероральних гіпоглікемічних засобів, непрямих коагулянтів, глюкокортикостероїдів, індометацину, фенітоїну, ібупрофену шляхом витіснення їх зі зв'язку з білками крові. Метамізол натрію посилює седативну дію етанолу.

Фармакокінетична індукція метаболічних ферментів:

Метамізол може індукувати метаболічні ферменти, включаючи CYP2B6 та CYP3A4.

Сумісне застосування метамізолу з бупропіоном, ефавіренцом, метадоном, вальпроатом, циклоспорином, такролімусом або сертраліном може спричинити зниження плазмової концентрації цих лікарських засобів з потенційним зниженням клінічної ефективності. Тому рекомендується дотримуватися обережності при одночасному їх застосуванні з метамізолом; за необхідності слід контролювати клінічну відповідь та/або рівень лікарських засобів в плазмі крові.

При супутньому застосуванні метамізолу натрію з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) потенціюється їх знеболювальна та жарознижувальна дія та збільшується імовірність адитивних небажаних побічних ефектів. Застосування у комбінації з похідними фенотіазину (у т. ч. з хлорпромазином) може призвести до розвитку вираженої гіпотермії. При одночасному застосуванні лікарського засобу з діуретиками (фуросемід) можливе зниження діуретичного ефекту. Метамізол натрію у високих дозах може спричинити збільшення концентрації метотрексату у плазмі крові та посилення його токсичних ефектів (насамперед на шлунково-кишкову систему і систему кровотворення). Не можна застосовувати метамізол

натрію одночасно з рентгеноконтрастними речовинами, колоїдними кровозамінниками та пеніциліном.

Взаємодії, пов'язані з парацетамолом

Швидкість всмоктування *парацетамолу* може збільшуватися при застосуванні метоклопраміду та домперидону і зменшуватися при застосуванні холестираміну. Холестирамін не слід застосовувати протягом однієї години після прийому парацетамолу. Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу. Протисудомні лікарські засоби (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), гормональні оральні контрацептиви та рифампіцин, що стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня його перетворення на гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив лікарських засобів на печінку. Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Пробенецид інгібує зв'язування парацетамолу з глюкуроною кислотою, що призводить до зменшення кліренсу парацетамолу на 50 %, тому при одночасному застосуванні дозу парацетамолу слід знизити. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений при одночасному довготривалому регулярному щоденному застосуванні парацетамолу; при цьому підвищується ризик кровотечі; періодичний прийом не дає значного ефекту. Парацетамол знижує ефективність діуретиків. Не застосовувати одночасно з алкоголем, оскільки алкоголь може підвищувати гепатотоксичність парацетамолу, особливо у разі прийому токсичних доз. Парацетамол може знижувати біодоступність ламотриджину з потенційним зниженням його ефекту у зв'язку з можливою індукцією його метаболізму в печінці. При одночасному прийомі парацетамолу та зидовудину підвищується ризик розвитку нейтропенії. Парацетамол може впливати на період напіввиведення хлорамфеніколу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована. При супутньому застосуванні парацетамолу з хлорамфеніколом не потрібно проводити рутинний моніторинг стану пацієнта, але слід враховувати цю потенційну взаємодію, особливо у пацієнтів, які недостатньо харчуються. Слід бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуоксациліном, оскільки одночасний прийом цих препаратів асоціюється з підвищеним ризиком метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодії, пов'язані з кофеїном

Кофеїн посилює ефект (покрощує біодоступність) аналгетиків-антипіретиків, потенціює ефекти α - та β -адреноміметиків (у тому числі фенілпропаноламіну), психостимулюючих засобів, тиреотропних засобів, покращує всмоктування ерготаміну з травного тракту. При одночасному застосуванні з протисудомними лікарськими засобами [барбітуратами (у тому числі пентобарбіталом, примідоном), похідними гідантоїну (особливо фенітоїном)] – прискорення метаболізму та збільшення кліренсу кофеїну. Інші лікарські засоби, дія яких може бути змінена при взаємодії з кофеїном: кетоконазол, дисульфірам, ципрофлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, піпемідинова кислота – може спричинити уповільнення виведення кофеїну та збільшення його концентрації в крові; ідроциламід; мексилетин – зниження виведення кофеїну на 50 %; флувоксамін – підвищення концентрації кофеїну у плазмі крові; нікотин – збільшення швидкості виведення кофеїну; клозапін – підвищення концентрації клозапіну в крові; препарати літію – збільшення виведення літію з сечею (одночасне застосування не рекомендується); препарати кальцію – зниження всмоктування даних лікарських засобів; теофілін та інші ксантини – зниження кліренсу даних лікарських засобів, збільшення ризику адитивних фармакодинамічних і токсичних ефектів; метоксален – уповільнення виведення кофеїну з

можливим посиленням його ефекту та розвитком токсичної дії; β -адреноблокатори – взаємне зниження терапевтичних ефектів лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання»); серцеві глікозиди – посилення дії та підвищення токсичності серцевих глікозидів. Кофеїн знижує ефект опіоїдних аналгетиків, анксиолітиків (у тому числі діазепам), снодійних і седативних засобів. Кофеїн є антагоністом засобів для наркозу, транквілізаторів та інших лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), конкурентним антагоністом препаратів аденозину. Одночасне застосування кофеїну з інгібіторами моноаміноксидази (МАО), фуразолідом, прокарбазином і селегіліном може спричинити розвиток небезпечних серцевих аритмій або небезпечний підйом артеріального тиску. Кофеїн може посилювати тахікардіальний ефект деяких деконгестантів. Циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид посилюють дію кофеїну. Напої та лікарські засоби, що містять кофеїн, при сумісному застосуванні з лікарським засобом можуть призвести до надмірної стимуляції центральної нервової системи. Високі дози кофеїну можуть спричинити тремтіння і серцебиття. Пацієнтам слід уникати надмірного вживання кави або чаю.

Взаємодії, пов'язані з фенобарбіталом

Фенобарбітал індукує ферменти печінки і, таким чином, може прискорювати метаболізм деяких лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами (включаючи парацетамол, саліцилати, непрямі антикоагулянти, серцеві глікозиди (дигітоксин), протимікробні (хлорамфенікол, доксициклін, метронідазол, рифампіцин, сульфаніламід), противірусні, протигрибкові (гризеофульвін, ітраконазол), протиепілептичні (протисудомні), психотропні (трициклічні антидепресанти, клоназепам), гормональні (естрогени, прогестогени, кортикостероїди, тиреоїдні гормони), імуносупресивні (глюкокортикостероїди, циклоспорин, цитостатики), антиаритмічні, антигіпертензивні (β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів), пероральні цукрознижувальні препарати та інші лікарські засоби). Фенобарбітал може прискорювати метаболізм пероральних контрацептивів, що призводить до втрати їх ефекту. Фенобарбітал посилює дію аналгетиків, місцевих анестетиків та лікарських засобів, що пригнічують ЦНС (засобів для наркозу, нейролептиків, транквілізаторів). Алкоголь посилює дію лікарського засобу і може збільшувати його токсичність. Одночасне застосування фенобарбіталу з лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС, призводить до взаємного посилення дії (седативно-снодійного ефекту), що може супроводжуватися пригніченням дихання. Фенобарбітал підвищує токсичність метотрексату. Можливий вплив фенобарбіталу на концентрацію фенітоїну, карбамазепіну та клоназепаму в крові. Лікарські засоби, які мають властивості кислот (аскорбінова кислота, хлорид амонію), та лікарські засоби, що містять вальпроєву кислоту посилюють дію барбітуратів. Пацієнтів, які одночасно отримують лікування вальпроатами та фенобарбіталом, слід контролювати щодо наявності ознак гіперамоніємії. У половині зареєстрованих випадків зафіксовано безсимптомний перебіг гіперамоніємії, яка не обов'язково призводила до енцефалопатії. Інгібітори МАО (у т. ч. фуразолідон, прокарбазин, селегін) пролонгують ефект фенобарбіталу. Рифампіцин може знижувати ефект фенобарбіталу. При застосуванні у комбінації з препаратами золота збільшується ризик ураження нирок. При тривалому одночасному застосуванні з НПЗЛЗ існує ризик утворення виразки шлунка та кровотечі. Одночасне застосування фенобарбіталу разом із зидовудином посилює токсичність обох лікарських засобів.

Взаємодії, пов'язані з кодеїном

Повідомляли про випадки серотонінового синдрому (включаючи змінений психічний стан, розлади вегетативної нервової системи та нервово-м'язові порушення) у пацієнтів, які приймали опіоїди, особливо при одночасному застосуванні з іншими серотонінергічними лікарськими засобами (включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН), трициклічні

антидепресанти, інгібітори MAO, див. розділ «Протипоказання»).

Не слід застосовувати *кодеїн* у комбінації з інгібіторами MAO або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування. Застосування інгібіторів MAO у комбінації з петидином було пов'язане з тяжким збудженням/пригніченням ЦНС (включаючи артеріальну гіпертензію/гіпотензію). (див. розділ «Особливості застосування»).

Кодеїн посилює ефекти депресантів ЦНС. Трициклічні антидепресанти можуть посилити пригнічувальні ефекти опіоїдних аналгетиків. При одночасному застосуванні кодеїну з алкоголем можливе посилення гіпотензивного, седативного ефектів алкоголю та пригнічувального впливу алкоголю на дихальну діяльність; з анестетиками, натрію оксибутиратом, антигістамінними засобами із седативними властивостями – можливе посилення депресії ЦНС та/або респіраторної депресії, та/або артеріальної гіпотензії; з нейролептиками (у тому числі фенотіазиновими транквілізаторами) – посилення седативного та гіпотензивного ефектів; з анксиолітиками, седативними і снодійними засобами – посилення седативного ефекту, підвищення ризику респіраторної депресії; з антигіпертензивними засобами – посилення гіпотензивної дії; з антиаритмічними засобами – кодеїн сповільнює всмоктування мексилетину, при одночасному застосуванні кодеїну та хінідину аналгетична дія кодеїну, імовірно, буде значно знижена через негативний вплив хінідину на його метаболізм; з рифампіцином – прискорення метаболізму кодеїну; з ненаркотичними аналгетиками – посилення аналгетичної дії; із противиразковими лікарськими засобами – циметидин може пригнічувати метаболізм кодеїну, що призводить до підвищення його концентрації у плазмі крові; з антидіарейними засобами, антихолінергічними засобами (наприклад, з атропіном), або лікарськими засобами з дією, подібною до дії антихолінергічних засобів – підвищується ризик тяжкого запору, який може призвести до паралітичної кишкової непрохідності та/або до затримки сечі. При застосуванні кодеїну у великих дозах дія серцевих глікозидів (дигоксин та інші) може посилюватися. При застосуванні кодеїну у комбінації із хлорамфеніколом можливе підвищення концентрації кодеїну у плазмі крові через інгібування його метаболізму. Кодеїн антагонізує дію цизаприду, метоклопраміду та домперидону на шлунково-кишкову діяльність. Застосування кодеїну у комбінації з опіоїдними антагоністами (наприклад, із бупренорфіном, налоксоном, налтрексоном) може прискорити розвиток синдрому відміни. Слід уникати премедикації опіоїдами, оскільки вони знижують концентрацію ципрофлоксацину у плазмі крові. При застосуванні з ритонавіром можливе підвищення рівня опіоїдних аналгетиків (зокрема кодеїну) у плазмі крові. При одночасному застосуванні мексилетину з кодеїном уповільнюється абсорбція мексилетину, що призводить до зниження антиаритмічного ефекту останнього. Застосування опіоїдів у комбінації із седативними лікарськими засобами, такими як бензодіазепіни або лікарські засоби з дією, подібною до дії бензодіазепінів, підвищує ризик седації, пригнічення дихання, коми або летального наслідку через посилення пригнічувальної дії на ЦНС. Дози лікарських засобів та тривалість супутнього лікування слід обмежити (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування опіоїдів може перешкоджати дослідженню евакуації вмісту шлунка, оскільки опіоїди затримують випорожнення шлунка, а також гепатобіліарній візуалізації при застосуванні Technetium Tc 99m Disofenin, оскільки опіоїдна терапія може спричинити звуження сфінктера Одді і підвищення тиску у жовчовивідних шляхах.

Особливості застосування.

Не приймати лікарський засіб з іншими препаратами, що містять метамізол натрію, парацетамол, кофеїн, фенобарбітал, кодеїн.

Під час терапії лікарським засобом заборонено вживати алкоголь.

Тривале застосування будь-якого знеболювального лікарського засобу для лікування головного болю може призвести до посилення головного болю. Пацієнтів слід поінформувати, що у такому разі їм потрібно звернутися за консультацією до лікаря, а терапію знеболювальним лікарським засобом припинити. Розвиток головного болю, спричиненого надмірною медикаментозною терапією, слід запідозрити у пацієнтів з частим або щоденним головним болем попри регулярне застосування лікарських засобів від головного болю (або через регулярне застосування цих засобів).

Під час застосування лікарського засобу дітям потрібно проводити постійний лікарський контроль (див. розділи «Протипоказання», «Діти»).

Застосування лікарського засобу може впливати на результати аналізів допінг-контролю у спортсменів, на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози.

1 таблетка лікарського засобу Пенталгін-ФС містить 1 ммоль (або 23 мг) натрію, що становить 1,15 % від рекомендованого ВООЗ максимального добового споживання натрію для дорослої людини (2 г). Пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію, слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб слід приймати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

Не слід перевищувати рекомендовані дози. У разі передозування слід негайно звернутися до лікаря, навіть якщо пацієнт відчуває себе добре, через ризик необоротного ураження печінки (див. розділ «Передозування»).

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам:

- літнього віку – може призвести до підвищення частоти побічних реакцій, особливо з боку травної системи;
- з наявними алергічними захворюваннями (в т. ч. полінозом) або з попередньою історією цих захворювань, з бронхіальною астмою – підвищується ризик алергічних реакцій;
- з порушеннями функцій нирок, із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит);
- з порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»);
- із запальними захворюваннями шлунка та кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона;
- з вираженою артеріальною гіпотензією, серцево-судинною недостатністю;
- які одночасно застосовують цитостатичні лікарські засоби (тільки під контролем лікаря);
- з артритами легкої форми, які приймають аналгетики кожен день, та пацієнтам, які застосовують варфарин або подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект;
- при підвищеній чутливості до аналгетиків та НПЗЛЗ, у разі наявності алергічних

захворювань, у тому числі в анамнезі (у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку анафілактичного шоку у цієї категорії пацієнтів).

Не слід застосовувати лікарський засіб довше встановленого терміну без консультації з лікарем.

Нижче представлена інформація, що властива для діючих речовин лікарського засобу.

Метамізол

Агранулоцитоз

Лікування метамізолом може спричинити агранулоцитоз, який може призвести до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Він може виникнути навіть після попереднього застосування метамізолу без ускладнень.

Агранулоцитоз, індукований метамізолом, є ідіосинкратичною побічною реакцією. Агранулоцитоз не залежить від дози і може виникнути в будь-який час під час лікування, навіть невдовзі після припинення лікування.

Пацієнтам необхідно повідомити до початку лікування про необхідність припинити лікування та негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи будь-яких симптомів, що вказують на агранулоцитоз (наприклад, гарячка, озноб, біль у горлі та патологічні зміни слизової оболонки, особливо у роті, носі та горлі або у ділянці статевих органів або анального отвору).

Якщо метамізол застосовують при гарячці, деякі симптоми агранулоцитозу, що розвивається, можуть залишитися непоміченими. Подібним чином симптоми можуть бути замасковані у пацієнтів, які отримують антибіотикотерапію.

При появі ознак і симптомів, що вказують на агранулоцитоз, слід негайно провести загальний аналіз крові (включаючи розгорнутий аналіз крові) і припинити лікування на час очікування результатів. Якщо діагноз підтверджено, лікування поновлювати не можна (див. розділ «Протипоказання»).

Тяжкі шкірні реакції

Тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та індуковану лікарськими засобами еозинофілію із системними симптомами (DRESS-синдром), що можуть загрожувати життю або бути летальними, реєструвались при лікуванні метамізолом.

Перед початком терапії лікарським засобом пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та уважно стежити за станом пацієнтів щодо появи характерних симптомів.

Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, застосування лікарського засобу слід відмінити та ні в якому разі не починати його повторно (див. розділ «Протипоказання»).

Не застосовувати лікарський засіб для зняття гострого болю у животі (до з'ясування причини). Оскільки метамізол натрію має протизапальні та знеболювальні властивості, він може маскувати ознаки інфекції, симптоми неінфекційних захворювань і ускладнень з больовим синдромом, що може ускладнювати їх діагностику.

Не рекомендується регулярне тривале застосування лікарського засобу через мієлотоксичність метамізолу натрію. Не слід перевищувати рекомендовані дози.

При тривалому застосуванні, а також при застосуванні лікарського засобу у дозах, які значно перевищують рекомендовані терапевтичні дози, можливе посилення проявів побічних реакцій. При застосуванні лікарського засобу більше 3 днів необхідно контролювати показники функції печінки і нирок. Якщо симптоми зберігаються довше 3 днів або, навпаки, стан здоров'я погіршується (виникає гарячка чи ознаки вторинної інфекції), або з'являються небажані явища, необхідно призупинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря щодо його подальшого застосування.

Медикаментозне ураження печінки

У пацієнтів, які застосовували метамізол, спостерігалися випадки медикаментозного ураження печінки, головним чином гепатоцелюлярного характеру, що виникали через кілька днів чи кілька місяців після початку лікування. Ознаки та симптоми захворювання включають підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові, з жовтяницею або без неї, часто на тлі реакцій гіперчутливості на інші лікарські засоби (наприклад, висип на шкірі, дискразія крові, гарячка та еозинофілія), або супроводжуються ознаками аутоімунного гепатиту. У більшості пацієнтів стан нормалізувався після відміни терапії метамізолом. Однак повідомлялося про окремі випадки прогресування захворювання до гострої печінкової недостатності, що потребувала трансплантації печінки.

Механізм ураження печінки, спричиненого застосуванням метамізолу, чітко не з'ясований, хоча наявні дані свідчать про імуноалергічний механізм.

Пацієнтів слід повідомити про необхідність звернення до лікаря у разі виникнення симптомів, що свідчать про ураження печінки. В такому разі прийом метамізолу слід припинити та провести оцінку функції печінки.

Якщо виникають такі симптоми, як нудота та блювання, гарячка, відчуття втоми, втрата апетиту, забарвлення сечі у темний колір, забарвлення калу у світлий колір, пожовтіння шкіри або білка ока, свербіж, висипання або біль у верхній частині живота, застосування метамізолу слід припинити та обов'язково звернутися до лікаря. Випадки ураження печінки під час лікування метамізолом натрію є дуже рідкісними, але точну частоту розвитку цієї побічної реакції неможливо розрахувати. У деяких пацієнтів спостерігали рецидиви ураження печінки після повторного застосування метамізолу натрію.

Метамізол не можна повторно застосовувати пацієнтам з епізодом ураження печінки, який було зафіксовано під час лікування метамізолом, якщо не було встановлено інших причин ураження печінки.

При застосуванні метамізолу натрію можливий розвиток агранулоцитозу. У зв'язку з цим пацієнтів слід попередити до початку лікування, що при появі підвищення температури нез'ясованого генезу, ознобу, болю у горлі, утрудненого ковтання, кровоточивості ясен, збліднення шкірних покривів, астенії, при розвитку вагініту або проктиту, при появі висипів на шкірі та слизових оболонках застосування лікарського засобу слід негайно припинити та звернутися до лікаря.

У період лікування можливе забарвлення сечі у червоний колір (за рахунок виведення метаболіту метамізолу натрію), що не має клінічного значення.

Фенобарбітал

При застосуванні фенобарбіталу було зареєстровано випадки розвитку небезпечних для життя шкірних реакцій, зокрема синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (синдрому Лаелла). Тому при появі характерних симптомів зазначених вище реакцій (наприклад, прогресивного шкірного висипу, часто з пухирцями, та уражень слизової оболонки) застосування лікарського засобу слід припинити і надалі ні в якому разі не застосовувати лікарські засоби, що містять фенобарбітал. Ризик розвитку синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лаелла є найбільшим у перші тижні лікування. Рання діагностика та негайне припинення застосування лікарського засобу, який міг спричинити симптоми синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу, дають змогу досягти найкращих результатів у лікуванні.

Слід уникати тривалого застосування лікарського засобу у зв'язку з можливістю кумуляції фенобарбіталу та розвитку залежності. Для барбітуратів характерний синдром відміни.

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії ремісії, при порушеннях функції печінки та нирок (див. розділ «Протипоказання»), захворюваннях щитовидної залози (у т. ч. гіпертиреозі, див. розділ «Протипоказання»), захворюваннях сечовивідних шляхів, при гіперкінезах, бронхіальній астмі, хронічних інфекціях дихальних шляхів, при пневмонії, порушеннях дихальної функції, гіпофункції надниркових залоз, гострому та постійному болю, гострій інтоксикації лікарськими засобами, при лікуванні цитостатиками (тільки під контролем лікаря).

Парацетамол

При захворюваннях печінки або нирок перед застосуванням лікарського засобу необхідно порадитися з лікарем (див. розділ «Протипоказання»).

Слід враховувати, що в пацієнтів із захворюваннями печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Ризик передозування лікарського засобу вищий у пацієнтів з нециротичним алкогольним ураженням печінки.

Зафіксовано випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, які мали знижений рівень глутатіону, що може виникати при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням чи за наявності інших причин дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. При підозрі на HAGMA, спричиненого піроглутаміновим ацидозом, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг за станом пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

З особливою обережністю слід застосовувати парацетамол пацієнтам зі зневодненням, дефіцитом глутатіону, хронічною недостатністю харчування, порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації, ШКФ ≤ 50 мл/хв), порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»), пацієнтам з масою тіла < 50 кг, у разі супутнього застосування лікарських

засобів, які впливають на функцію печінки.

У пацієнтів зі зниженням рівня глутатіону, при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене чи утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

Тривале застосування анальгетиків, особливо в комбінації з декількома знеболювальними засобами, може призвести до незворотного ураження нирок з ризиком розвитку ниркової недостатності (анальгетична нефропатія).

Препарат може впливати на результати визначення вмісту в крові глюкози, сечової кислоти.

Кодеїн

Застосування лікарського засобу під час гострого нападу астми протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Кодеїн слід застосовувати з обережністю або зменшити дозу препарату при лікуванні астми та зниженні респіраторного резерву. Необхідно уникати застосування кодеїну під час гострого нападу астми (див. розділ «Протипоказання»). Кодеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зниженою функцією нирок або печінки, із захворюваннями жовчного міхура (зокрема жовчнокам'яною хворобою), із наявністю в анамнезі зловживання наркотиками, при порушеннях дихальної функції та астмі в анамнезі.

Слід зменшити дозу кодеїну ослабленим пацієнтам, пацієнтам з артеріальною гіпотензією (див. розділ «Протипоказання»), гіпотиреозом, гіпертрофією передміхурової залози; гіпофункцією надниркових залоз (наприклад, із хворобою Аддісона); для пацієнтів із нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»), із запальними захворюваннями кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона (кодеїн знижує перистальтику, підвищує тонус та сегментацію кишечника та може підвищувати тиск у товстій кишці) (див. розділ «Протипоказання»), зі стриктурою уретри, судомними станами, пацієнтам у шоківому стані, міастенією *gravis*. Слід зменшити дозу кодеїну для пацієнтів із нирковою недостатністю. Кодеїн слід застосовувати з обережністю при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит); пацієнтам, які нещодавно перенесли хірургічні втручання на кишечнику (через можливе зниження моторики шлунково-кишкового тракту) або сечових шляхах (такі пацієнти більш схильні до затримки сечовипускання, спричиненої безпосередньо спазмом уретрального сфінктера та запором внаслідок застосування кодеїну). Кодеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам з феохромоцитомою (опіюїди можуть стимулювати вивільнення катехоламіну шляхом індукції вивільнення ендogenous гістаміну).

У пацієнтів, які можуть мати фізичну залежність, припинення лікування слід проводити поступово, щоб уникнути прискорення розвитку симптомів синдрому відміни.

Метаболізм за участі CYP2D6

Кодеїн перетворюється на його активний метаболіт – морфін – у печінці з участю ферменту CYP2D6. Якщо пацієнт має дефіцит цього ферменту або якщо у пацієнта CYP2D6 повністю відсутній, адекватний знеболювальний ефект не буде отриманий. До 7 % кавказького населення може мати цю особливість метаболізму з участю CYP2D6. Однак, якщо пацієнт має надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6, існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів – симптомів опіюїдної токсичності – навіть при застосуванні звичайних доз. У таких пацієнтів перетворення кодеїну у морфін швидко призводить до встановлення більш високого

рівня морфіну в сироватці крові, ніж очікувалося.

Загальні симптоми опіоїдної токсичності: сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, звужені зіниці, нудота, блювання, запор, відсутність апетиту. У тяжких випадках можливі симптоми циркуляторної та дихальної депресії, які можуть бути небезпечними і дуже рідко летальними.

Дані про поширеність надшвидких метаболізаторів з участю CYP2D6 в різних популяціях наведені нижче:

Популяція	Поширення, %
Африканці/ефіопи	29
Афроамериканці	3,4-6,5
Монголоїди	1,2-2
Кавказці	3,6-6,5
Греки	6
Угорці	1,9
Північні європейці	1-2

Післяопераційне застосування дітям

Існують повідомлення про те, що застосування кодеїну дітям після тонзилектомії та/або аденоїдектомії задля запобігання виникненню обструктивного апное під час сну зрідка призводило до життєво небезпечних побічних явищ, у т. ч. з летальними наслідками (див. розділ «Протипоказання»). Всі діти отримували дози кодеїну у відповідному діапазоні доз. Однак є свідчення того, що ці діти були або ультрашвидкими, або екстенсивними метаболізаторами кодеїну.

Діти зі скомпрометованою дихальною функцією

Застосування кодеїну протипоказано дітям, у яких дихальна функція може бути скомпрометована нервово-м'язовими порушеннями, тяжкими серцевими або респіраторними захворюваннями, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мульти травмами або масштабними хірургічними втручаннями. Ці фактори можуть посилити симптоми токсичності морфіну.

Пацієнтам із захворюваннями жовчовивідних шляхів (зокрема із жовчнокам'яною хворобою) слід уникати застосування опіоїдних аналгетиків або застосовувати їх у комбінації зі спазмолітиками.

Ризик розвитку серотонінового синдрому

Повідомляли про випадки серотонінового синдрому у пацієнтів, які приймали опіоїди, особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, включаючи СИЗС, ІЗСН, трициклічні антидепресанти, інгібітори MAO (див. розділ «Протипоказання»). Якщо супутнє лікування опіоїдами є клінічно обґрунтованим, рекомендується проводити відповідне медичне спостереження за станом пацієнта.

Застосування петидину і, можливо, інших опіоїдних аналгетиків пацієнтами, які приймають інгібітори MAO, може бути пов'язане з дуже тяжкими реакціями, іноді – з летальним

наслідком. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають інгібітори MAO, є життєво необхідним, слід припинити застосування інгібіторів MAO за 14 днів до початку лікування кодеїном (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик, пов'язаний із одночасним застосуванням седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або лікарські засоби з дією, подібною до дії бензодіазепінів

Супутнє застосування кодеїну і седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або лікарські засоби з дією, подібною до дії бензодіазепінів, може призвести до седації, пригнічення дихання, коми та летального наслідку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому призначення кодеїну у комбінації з седативними засобами можливе лише у разі відсутності альтернативних варіантів лікування. Якщо одночасне застосування кодеїну і седативних лікарських засобів є необхідним, слід застосовувати найнижчі ефективні дози, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою. Під час супутньої терапії потрібно контролювати стан пацієнта. Пацієнтів, які отримують супутню терапію, та осіб, які за ними доглядають, слід проінформувати про симптоми пригнічення дихання та седації.

Слід уникати застосування алкоголю під час лікування кодеїном.

У пацієнтів літнього віку метаболізм та елімінація кодеїну можуть відбуватися повільніше (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Опіїдні аналгетики знижують слиновиділення, що може спричинити розвиток карієсу та кандидамікозу слизової оболонки ротової порожнини.

Регулярне чи тривале застосування кодеїну може призвести до розвитку психічної та фізичної залежності. Кодеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зловживанням психоактивними речовинами (у тому числі в анамнезі) або психічними захворюваннями (див. розділ «Протипоказання»). Неправильне застосування кодеїну може призвести до передозування та/або летального наслідку (див. розділ «Передозування»).

Застосування кодеїну потребує регулярної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.

Кофеїн

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується надмірне вживання чаю, кави, інших тонізуючих напоїв, алкоголю, а також застосування лікарських засобів, що містять кофеїн, оскільки це може спричинити посилення побічних ефектів кофеїну, таких як запаморочення, підвищена збудливість, безсоння, неспокій, почуття тривоги, роздратованість, головний біль, порушення з боку ШКТ, тахікардія.

У випадку тривалого застосування препарату можливий розвиток медикаментозної залежності. Раптове припинення лікування призводить до посилення гальмування ЦНС (сонливість, депресія).

Дія препарату значною мірою залежить від типу нервової системи та може проявлятися як збудженням, так і гальмуванням вищої нервової діяльності.

Кофеїн може стати причиною хибного підвищення сечової кислоти у крові, що визначається методом Bittner.

Кофеїн може підвищувати рівень 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-НІАА), ванілінмигдалевої кислоти (VMA) та катехоламінів у сечі, що може призвести до хибнопозитивних результатів діагностики феохромоцитом та нейробластом.

З обережністю застосовувати препарат пацієнтам із виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі.

У разі передозування слід негайно звернутися до лікаря через ризик ураження печінки, навіть якщо пацієнт почуває себе добре.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Застосування лікарського засобу у період вагітності протипоказане.

Добове споживання понад 200 мг кофеїну під час вагітності збільшує ризик спонтанного переривання вагітності або ризик народження дитини з малою масою тіла.

Повідомляли про можливий зв'язок між виникненням у немовлят вад дихальної системи та серця і застосуванням кофеїну протягом I триместру вагітності. Регулярне застосування кофеїну у період вагітності може спричинити розвиток фізичної залежності у плода, що призведе до симптомів абстиненції у новонародженого. Застосування кофеїну під час пологів може пригнічувати дихання у новонародженого. Застосування опіоїдних аналгетиків може призвести до шлункового стазу під час пологів, підвищення ризику аспіраційної пневмонії у матері.

Повідомляли про збільшення імовірності розвитку патології плода під час застосування барбітуратів. При застосуванні фенобарбіталу протягом III триместру вагітності можливе виникнення фізичної залежності у плода, що призведе до появи синдрому відміни у новонародженого, який проявляється судомою, збудженістю, порушенням згортання крові. Застосування фенобарбіталу під час пологів може призводити до пригнічення дихання у новонародженого.

Період годування груддю

Застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

При застосуванні у звичайних терапевтичних дозах кофеїн і його активний метаболіт можуть бути присутніми в грудному молоці у дуже низьких концентраціях, тому малоймовірно, що це може чинити негативний вплив на немовля. Однак, якщо пацієнтка має надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6, у грудному молоці можуть встановлюватися більш високі рівні морфіну, у дуже рідкісних випадках це може спричинити потенційно летальні симптоми опіоїдної токсичності у немовляти.

Фенобарбітал у значній кількості проникає у грудне молоко і може пригнічувати ЦНС дитини.

Парацетамол і кофеїн виділяються у грудне молоко, але у клінічно незначних кількостях. Хоча виражених проявів токсичних ефектів кофеїну не спостерігали у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, проте кофеїн може чинити стимулювальний ефект на немовля.

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

Застосування Пенталгін-ФС може утруднювати виконання роботи, яка потребує високої швидкості психічних та фізичних реакцій (керування автотранспортом, робота з іншими механізмами, приладами). Під час терапії лікарським засобом слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через можливість виникнення таких ефектів як сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, галюцинації, розлади зору або судоми. Ефекти алкоголю посилюються опіоїдними аналгетиками.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Пенталгін-ФС приймати внутрішньо. Дорослим та дітям віком від 12 років при нетривалому больовому синдромі препарат Пенталгін-ФС застосовувати одноразово по 1 таблетці. При тривалому больовому синдромі (невралгії, артралгії, міалгії), при пропасних станах призначати по 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість терапії, як правило, не повинна перевищувати 5 днів при застосуванні як знеболювального засобу та 3 днів при застосуванні як жарознижувального засобу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 днів.

Якщо симптоми не зникають, слід звернутися до лікаря. У виняткових випадках за рекомендацією та під наглядом лікаря термін лікування може бути збільшений.

Діти.

Лікарський засіб показаний для застосування дітям віком від 12 до 18 років для лікування гострого помірного болю, який не полегшується іншими знеболювальними засобами, такими як парацетамол або ібупрофен (як монопрепаратами) (див. розділ «Показання»).

Застосування лікарського засобу протипоказане дітям віком до 12 років, оскільки існує ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій через варіабельний та непередбачуваний шлях перетворення кодеїну у морфін у пацієнтів цієї вікової групи (див. розділ «Протипоказання»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникненню обструктивного апное під час сну, через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років, які мають надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6 (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Передозування.

При перших симптомах передозування слід негайно звернутися за медичною допомогою.

Симптоми передозування метамізолу натрію: нудота, блювання, дисфагія, гастралгія/гастрит, гіпотермія, виражена артеріальна гіпотензія, відчуття серцебиття, тахікардія, задишка, запаморочення, шум у вухах, олігурія, анурія, слабкість, сонливість, марення, порушення свідомості, судомний синдром, кома, можливий розвиток гострого агранулоцитозу, геморагічного синдрому, олігурії, анурії, гострої ниркової та печінкової недостатності, паралічу дихальних м'язів.

Лікування: індукція блювання, зондове промивання шлунка, застосування сольових проносних засобів, ентеросорбентів, форсований діурез, олужнювання крові, симптоматична терапія, спрямована на підтримку життєво важливих функцій. У тяжких випадках необхідно застосовувати гемодіаліз, гемоперфузію, перитонеальний діаліз. У разі розвитку судомного синдрому слід розглянути необхідність внутрішньовенного введення діазепаму і швидкодіючих барбітуратів.

Передозування парацетамолу.

Якщо пацієнт прийняв лікарський засіб у дозі, яка перевищує рекомендовану дозу, слід негайно звернутися до лікаря через ризик ураження печінки. Передозування парацетамолу може спричинити печінкову недостатність, що може потребувати трансплантації печінки або мати летальний наслідок.

Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли парацетамол у дозі понад 150 мг/кг маси тіла (залежно від того, яке числове значення кількості парацетамолу є меншим). Розвиток ураження печінки, про яке свідчить підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові, клінічно може проявлятися через 8–36 годин після прийому надмірної дози парацетамолу. Біохімічні маркери ураження печінки досягають своїх максимальних значень тільки через 3–4 доби після передозування, клінічні симптоми ураження печінки максимально проявляються через 4–6 діб після передозування. Прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки у пацієнтів з факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших лікарських засобів, які індукують ферменти печінки; регулярне вживання надмірних кількостей алкоголю; недостатність глутатіонової системи, наприклад розлади харчової поведінки, кістозний фіброз, ВІЛ-інфекція, голодування, муковісцидоз, кахексія).

Симптоми передозування парацетамолу в перші 24 години: блідість, нудота, блювання, втрата апетиту та абдомінальний біль. Ураження печінки може стати явним через 12–48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати до енцефалопатії, крововиливів, гіпоглікемії, коми та летального наслідку. Гостра ниркова недостатність з гострим некрозом каналців може проявлятися сильним боєм у ділянці попереку, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначалися також серцева аритмія та панкреатит.

Клінічні ознаки передозування можуть не проявлятися. Ураження печінки виникає, коли

підвищена кількість токсичного метаболіту парацетамолу (який зазвичай нейтралізується дією глутатіону при застосуванні звичайних доз парацетамолу) необоротно зв'язується з тканинами печінки.

При тривалому застосуванні парацетамолу у великих дозах з боку органів кровотворення може розвинутих апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія (у т. ч. нейтропенія), тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку ЦНС можливі запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз).

Лікування. У разі передозування необхідна швидка медична допомога! Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування, оскільки ураження печінки може розвиватись не одразу. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням або можуть не відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів.

Слід розглянути доцільність лікування активованим вугіллям, якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Лікування N-ацетилцистеїном внутрішньовенно може бути застосовано протягом 24 годин після прийому парацетамолу, але максимальний захисний ефект настає при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту внутрішньовенно слід вводити N-ацетилцистеїн згідно з чинними рекомендаціями. При відсутності блювання може бути застосований метіонін перорально протягом 10-12 годин після передозування як відповідна альтернатива у віддалених районах поза лікарню. Необхідно також вжити загальнопідтримуючих заходів. Недостатньо доказів щодо ефективності промивання шлунка у разі передозування, зумовленого тільки парацетамолом.

Передозування кофеїну

Прийом лікарського засобу Пенталгін-ФС у кількості, яка спричиняє клінічно виражені симптоми передозування кофеїну, ймовірно, призведе до ураження печінки, спричиненого передозуванням парацетамолу.

Симптоми передозування кофеїну: нервозність, неспокій, безсоння, емоційне збудження, дратівливість, стан афекту, почуття тривоги, запаморочення, тремор, м'язові посмикування, судоми (при гострому передозуванні – тоніко-клонічні судоми), дзвін у вухах, почервоніння обличчя, припливи, гіпертермія, прискорене дихання, збільшення частоти сечовипускання, збільшення діурезу, сплутаність свідомості, незв'язність думок і мовлення, делірій, зневоднення, головний біль, підвищена тактильна або больова чутливість, гастроінтестинальні порушення, біль в епігастрії, нудота, блювання, іноді з домішками крові, аритмії (у т. ч. тахікардія, екстрасистолія), психомоторне збудження, ажитація.

Лікування. При передозуванні кофеїну необхідно промити шлунок. Застосування активованого вугілля може бути ефективним при його прийомі протягом 1 години після передозування, проте можливість застосування активованого вугілля можна розглядати у межах 4 годин після прийому надмірної дози кофеїну. Слід підтримувати вентиляцію легенів, баланс рідини та електролітів, не виключено – проведення гемодіалізу; при судомних нападах – вводити внутрішньовенно діазепам, фенобарбітал або фенітоїн. Застосування антагоністів β -адренорецепторів може полегшити кардіотоксичний ефект. Передозування фенобарбіталу

Симптоми гострого отруєння барбітуратами легкого або середнього ступеня тяжкості:

запаморочення, підвищена втомлюваність, навіть глибокий сон, від якого пацієнта неможливо розбудити. Можуть спостерігатися реакції гіперчутливості: ангіоневротичний набряк, свербіж, висип (зокрема кропив'янка).

Симптоми передозування фенобарбіталу: нудота, головний біль, атаксія, ністагм, слабкість, пригнічення дихання із ризиком його зупинки, пригнічення серцево-судинної діяльності, включаючи порушення ритму (прискорене серцебиття або уповільнення пульсу), зниження артеріального тиску аж до колаптоїдного стану, гіпотермія, зменшення діурезу, послаблення або відсутність рефлексів, пригнічення ЦНС аж до глибокої коми, що супроводжується тканинною гіпоксією; поверхнєве дихання, спочатку прискорене, потім сповільнене дихання;

Лікування: промивання шлунка, проведення симптоматичної терапії (насамперед моніторинг основних життєвих функцій організму (дихання, пульс, артеріальний тиск)); інтенсивна терапія у разі необхідності. Потрібно стабілізувати та нормалізувати дихання і кровообіг. Для лікування дихальної недостатності необхідно проводити штучне дихання, для купірування шоку – вливати плазму і плазмозамінники. Якщо після прийому надмірної кількості фенобарбіталу пройшло небагато часу (не більше 6 годин), слід провести промивання шлунка з подальшим введенням сорбенту (активоване вугілля) та сульфату натрію. З метою швидкого виведення барбітурату з організму можна проводити форсований діурез лугами, а також гемодіаліз та/або гемоперфузію.

Передозування кодеїну.

Симптоми передозування кодеїну можуть бути замасковані клінічними проявами тяжкого ураження печінки, спричиненого передозуванням парацетамолу. У разі передозування необхідна негайна медична допомога, навіть якщо симптоми передозування відсутні!

Симптоми. Тяжка депресія ЦНС, зокрема пригнічення дихання, може розвинути у разі супутнього застосування інших засобів із седативною дією (у т. ч. алкоголю) або значного перевищення дози. Першими проявами передозування кодеїну є нудота та блювання. Клінічною тріадою передозування опіоїдів вважається кома, точкові зіниці (міоз) та респіраторна депресія (може спричинити ціаноз сонливість, атаксію,) з подальшим розширенням зіниць при розвитку гіпоксії. Інші симптоми передозування опіоїдів: гіпотермія, сплутаність свідомості, судоми (особливо у дітей), сильне запаморочення, виражена сонливість, артеріальна гіпотензія та тахікардія (можливі, але малоймовірні), нервозність або неспокій, емоційне збудження, галюцинації, брадикардія, недостатність кровообігу, сповільнене або утруднене дихання, виражена слабкість. Можливе виникнення задишки, апное, колапсу, затримки сечовиділення; рідко – набряк легень; можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну. При передозуванні опіоїдів повідомляли про випадки розвитку рабдоміолізу, який прогресував до ниркової недостатності.

Передозування посилюється при одночасному прийомі алкоголю та психотропних засобів.

Лікування: загальні симптоматичні та підтримувальні заходи, включаючи заходи для підтримки дихального центру та моніторинг вітальних показників до стабілізації стану.

Тяжке пригнічення функції дихальної системи слід лікувати за допомогою штучної вентиляції легенів та подачі кисню.

Прийом активованого вугілля є доцільним, якщо минуло не більше 1 години з моменту прийому кодеїну дорослим у дозі, що перевищує 350 мг, дитиною – у дозі, що перевищує 5 мг/кг маси тіла. Слід застосувати налоксон при виникненні коми або пригнічення дихання. Налоксон

є конкуруючим антагоністом та має короткий період напіввиведення, таким чином, може бути необхідним повторне застосування великих доз для пацієнтів із тяжким отруєнням. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше 4 годин після введення налоксону або щонайменше 8 годин у випадках застосування препарату налоксону з пролонгованою дією.

Побічні реакції.

Частіше за все побічні ефекти мають тимчасовий характер і зникають після припинення лікування.

З боку нервової системи: підвищення внутрішньочерепного тиску, головний біль, посилення головного болю (при тривалому застосуванні), запаморочення, порушення координації рухів, атаксія, тремор, судоми (особливо у дітей), гіперкінез (у дітей), сповільненість реакцій, посилення рефлексів, слабкість, астенія, сонливість, безсоння (у дітей, пацієнтів літнього віку), розвиток толерантності або залежності.

З боку органів зору: звуження зіниць, порушення гостроти зору, світлочутливість, порушення зору (зокрема розмитість, подвоєння контурів видимих предметів), міоз, ністагм.

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

Психічні розлади: когнітивні порушення (у т. ч. зниження концентрації уваги, галюцинації), кошмарні сновидіння, парадоксальне збудження, підвищена збудливість, порушення орієнтації, стан неспокою, почуття тривоги, дратівливість, нервозність, сплутаність свідомості, раптові зміни настрою, ейфорія, дисфорія, депресія.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, сухість у роті, відчуття тяжкості або біль в епігастрії, нудота, блювання, діарея або запор, диспепсія, розвиток паралітичної кишкової непрохідності, спазми шлунка, панкреатит, , шлунково-кишкова кровотеча.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, печінкова недостатність, некроз печінки, медикаментозне ураження печінки, включаючи гострий гепатит, жовтяницю, підвищення рівня печінкових ферментів (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади метаболізму та харчування: анорексія, метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком.

З боку серцево-судинної системи: відчуття тиснення у грудях, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія, колапс, артеріальна гіпертензія, аритмії (тахі- або брадикардія, екстрасистолія, пальпітація тощо), відчуття серцебиття, біль у серці, набряки, гіперемія шкіри обличчя.

З боку системи крові та лімфатичної системи: збільшення лімфатичних вузлів, панцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, лейкоцитоз, лімфоцитоз, анемія (у т. ч. гемолітична анемія, (у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), при довготривалому застосуванні високих доз може розвинутих апластична анемія, мегалобластна анемія), сульфгемоглобінемія, метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, біль у ділянці серця), геморагічний синдром (у тому числі кровотечі, синці).

Пацієнтам слід припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря, якщо

виникли ознаки або симптоми незрозумілої чи надмірної кровотечі з порізів і ран, у разі появи численних чи глибоких синців.

З боку дихальної системи: бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших НПЗП, утруднене дихання, задишка, тахіпное, пригнічення дихання (при застосуванні великих доз).

З боку сечовидільної системи: при застосуванні високих доз – гостра ниркова недостатність, можливі прояви нефротоксичності (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз), порушення сечовипускання, спазм сечовивідних шляхів, утруднене сечовипускання, затримка сечі, олігурія, анурія, дизурія, антидіуретичний ефект, збільшення частоти сечовипускання, забарвлення сечі у червоний колір, протеїнурія, підвищення кліренсу креатиніну, збільшення екскреції натрію та кальцію, асептична піурія.

З боку репродуктивної системи: статева дисфункція, еректильна дисфункція, зменшення лібідо та потенції.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія аж до гіпоглікемічної коми, гіперглікемія.

З боку імунної системи: анафілаксія, реакції гіперчутливості, у т. ч. шкірний свербіж, висип на шкірі та слизових оболонках (зазвичай генералізований висип, еритематозний, кропив'янка), макулопапульозний висип (розглядається як симптом синдрому гіперчутливості, пов'язаний з пероральним застосуванням кофеїну), ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, провокування бронхоспазму, задишки (зокрема тахіпное), гарячка, спленомегалія і лімфаденопатія, кон'юнктивіт, риніт, закладеність носа.

З боку шкіри та слизових оболонок: фотосенсибілізація, почервоніння обличчя, ексфоліативний дерматит, алергічні реакції, такі як висип, кропив'янка, свербіж, підвищена пітливість, набряк обличчя, мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), індукована лікарськими засобами еозинфілія із системними симптомами (DRESS-синдром), медикаментозний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини.

З боку кістково-м'язової системи: неконтрольовані м'язові рухи, ригідність м'язів (при застосуванні великих доз); при тривалому застосуванні існує ризик порушення остеогенезу та розвитку рахіту. Були повідомлення про зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз і переломи у пацієнтів, які отримували тривалу терапію фенобарбіталом. Механізм впливу фенобарбіталу на метаболізм кісткової тканини не встановлено.

Загальні порушення: відчуття нездужання, підвищена втомлюваність, гіпо- або гіпертермія.

Тривале застосування лікарського засобу для лікування головного болю може призводити до його посилення (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі тривалого застосування кофеїну можливе зниження його ефекту, можливий розвиток медикаментозної залежності.

При тривалому безконтрольному застосуванні високих доз лікарського засобу можливі судомні напади, пригнічення дихання, може розвинутися порушення функції печінки, гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми, звикання (послаблення знеболювального ефекту), синдром відміни.

При тривалому застосуванні фенобарбіталу може розвинутися медикаментозна залежність, дефіцит фолатів, імпотенція.

При тривалому застосуванні кофеїну, як правило, розвиваються толерантність і деякі з найбільш поширених побічних ефектів – сонливість, нудота, блювання, сплутаність свідомості.

Регулярне тривале застосування кофеїну призводить до розвитку залежності і толерантності та до виникнення стану неспокою і дратівливості після припинення лікування. Слід пам'ятати, що толерантність знижується швидко після припинення прийому кофеїну, тому повторне застосування раніше припустимої дози може виявитися летальним.

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). У таких пацієнтів піроглутаміновий ацидоз може виникати як наслідок низького рівня глутатіону.

Синдром відміни

У разі різкої відміни прийому кофеїну можливе посилення гальмування ЦНС з появою відчуття підвищеної втомлюваності, розвиток сонливості, м'язового напруження, депресії.

При різкій відміні фенобарбіталу зазвичай може виникати синдром відміни, який супроводжується виникненням кошмарних сновидінь, нервозністю.

Раптове припинення лікування кофеїном може спричинити синдром відміни. Можливі симптоми: тремор, безсоння, стан неспокою, дратівливість, почуття тривоги, депресія, відсутність апетиту, нудота, блювання, діарея, підвищене потовиділення, слюзотеча, ринорея, чхання, позіхання, пілоерекція, мідріаз, слабкість, гарячка, м'язові судоми, дегідратація, збільшення частоти серцевих скорочень, частоти дихання та артеріального тиску.

При появі небажаних ефектів хворому слід порадитися з лікарем щодо подальшого застосування препарату.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333