

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РЕНАЛГАН®**

**(renalgani®)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* метамізол натрію, фенпіверинію бромід, пітофенону гідрохлорид;

1 мл розчину містить метамізолу натрію 500 мг; фенпіверинію броміду 0,02 мг; пітофенону гідрохлориду 2 мг;

*допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора рідина світло-жовтого кольору зі злегка зеленуватим відтінком.

**Фармакотерапевтична група.** Спазмолітичні засоби у комбінації з аналгетиками.

Код АТХ А03D А02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Реналган® – комбінований препарат, який має аналгетичні та спазмолітичні властивості. До складу препарату входять три діючі інгредієнти: ненаркотичний аналгетик метамізол натрію (анальгін), міотропний спазмолітичний засіб пітофенону гідрохлорид та холіноблокуючий засіб фенпіверинію бромід. Метамізол є похідною речовиною піралізолу. Чинить знеболювальну, жарознижувальну та слабку протизапальну дію. Пітофенон, подібно до папаверину, чинить пряму міотропну дію на гладкі м'язи внутрішніх органів і викликає їх розслаблення. Фенпівериній за рахунок холіноблокуючої дії чинить додатковий спазмолітичний вплив на гладкі м'язи.

*Фармакокінетика.*

При внутрішньом'язовому застосуванні швидко резорбується. Метамізол має системну біодоступність приблизно 85%. Метамізол зв'язується з плазмовими протеїнами на 50-60%. Проникає через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єр. Об'єм розподілу – приблизно 0,7 л/кг. Метамізол піддається інтенсивній біотрансформації у печінці, причому його основні метаболіти є фармакологічно активними. Максимальні плазмові концентрації (щодо всіх метаболітів) встановлюються приблизно через 30-90 хвилин. Виводиться нирками у формі метаболітів, причому лише 3% виділеної кількості метамізолу виводиться у незміненому стані.

Період напіввиведення – приблизно 10 годин.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Симптоматичне лікування больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів:

- шлункові та кишкові коліки;
- ниркові коліки при нирковокам'яній хворобі;
- спастична дискінезія жовчних шляхів;
- дисменорея.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до компонентів препарату, до похідних піразолону (бутадіон, трибузон) або до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Тяжка печінкова або ниркова недостатність, гостра печінкова порфірія, підозра на хірургічну патологію, аденома передміхурової залози II і III ступеня, з тенденцією до затримки сечі уроджений дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, тахіаритмія, закритокутова форма глаукоми, непрохідність шлунково-кишкового тракту (у тому числі механічна непрохідність) і мегаколон, атонія жовчного або сечового міхура, захворювання системи кровотворення (агранулоцитоз, лейкопенія, анемія будь-якої етіології, у тому числі апластична анемія, інфекційна нейтропенія, гемолітична анемія), колаптоїдні стани, декомпенсована серцева недостатність, бронхіальна астма, порушення функцій кісткового мозку (наприклад, після лікування цитостатиками), гіпотонічні стани і гемодинамічна нестабільність.

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

Комбінування препарату з іншими лікарськими засобами вимагає особливої обережності через вміст метамізолу, який є індуктором ферментів.

При застосуванні препарату слід уникати вживання алкоголю, оскільки існує імовірність взаємного потенціювання дії.

Застосування Реналгану® у комбінації з іншими ненаркотичними анальгетиками може призвести до взаємного посилення побічних ефектів.

Трициклічні антидепресанти (психофорин, амітриптилін), пероральні протизапальні засоби, алопуринол уповільнюють метаболізм метамізолу у печінці, потенціюють його дію при одночасному застосуванні та посилюють його токсичність.

Індуктори ферментів (барбітурати, фенілбутазон, глутетимід та інші індуктори мікросомальних ферментів печінки) послаблюють дію метамізолу.

Седативні засоби та транквілізатори посилюють знеболювальну дію Реналгану®.

При одночасному призначенні Реналгану® з препаратами хініну можливе посилення антихолінергічного ефекту.

Реналган® зменшує концентрацію циклоспорину у плазмі крові. У разі необхідності сумісного застосування вищезгаданих та інших лікарських засобів слід проконсультуватися з лікарем. Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну, кодеїн та пропранолол при одночасному застосуванні посилюють ефект метамізолу натрію.

Сарколізин і мерказоліл збільшують ризик розвитку лейкопенії.

Метамізол натрію підвищує гіпоглікемічну активність пероральних протидіабетичних засобів.

При одночасному застосуванні метамізол може зменшити активність кумаринових антикоагулянтів у результаті індукції печінкових ферментів.

При одночасному застосуванні хлорпромазину та інших похідних фенотіазину з метамізолом існує ризик появи тяжкої гіпотермії.

При одночасному застосуванні хлорамфеніколу та інших мієлотоксичних засобів з метамізолом існує підвищений ризик появи пригнічення кісткового мозку.

Метамізол набагато підвищує значення максимальних плазматичних концентрацій хлороквіну.

Одночасне застосування з іншими аналгетиками і НПЗЗ збільшує ризик розвитку проявів гіперчутливості та появи інших побічних дій.

Депресанти центральної нервової системи при комбінації з метамізолом посилюють його аналгетичний ефект.

Реналган® можна комбінувати з гіосцинбутилбромідом, фуросемідом, глібенкламідом.

Не слід застосовувати під час лікування метамізолом рентгеноконтрастні речовини, колоїдні кровозамінники та пеніцилін.

Метамізол може індукувати метаболічні ферменти, включаючи CYP2B6 та CYP3A4.

Одночасне застосування метамізолу з бупропіоном, ефавіренцом, метадоном, вальпроатом, такролімусом або серталіном може спричинити зниження концентрації цих препаратів у плазмі крові з потенційним зниженням клінічної ефективності. Тому застосовувати вказані препарати одночасно з метамізолом рекомендується з обережністю; може бути потрібним контроль клінічної відповіді та/або рівня препарату.

Про клас похідних піразолону відомо, що вони можуть взаємодіяти з каптоприлом, літієм, метотрексатом та триамтереном, а також змінювати ефективність антигіпертензивних препаратів та сечогінних засобів. Якою мірою ці взаємодії спричиняє метамізол, невідомо.

### **Особливості застосування.**

Реналган® містить лікарську речовину метамізол, при лікуванні яким існує невеликий, але загрозливий для життя ризик появи шоку та агранулоцитозу. Розвиток агранулоцитозу не

залежить від дози, і його не можна передбачити. Він може розвинутися після першої дози або після багаторазового застосування. Типовими ознаками агранулоцитозу є пропасниця, біль у горлі, болючість при ковтанні, запалення слизової оболонки рота, носа, глотки, аноректальної і генітальної ділянки. При раптовому погіршенні загального стану і появі ознак агранулоцитозу лікування метамізолом слід негайно припинити, не чекаючи лабораторного підтвердження.

При лікуванні препаратом Реналган® існує ризик розвитку анафілактичних реакцій. При перших ознаках гіперчутливості введення препарату слід негайно припинити і вжити термінові заходи для купірування стану (адреналін, глюкокортикоїди, антигістамінні препарати).

Ризик виникнення реакцій гіперчутливості (анафілактоїдних реакцій) при застосуванні метамізолу значно підвищується у пацієнтів з:

- харчовою і медикаментозною гіперчутливістю або atopічними захворюваннями (сінна лихоманка);
- синдромом аналгетичної астми або аналгетичної ідіосинкразії у вигляді кропив'янки, ангіоедеми, особливо при супутньому риносинуситі та поліпах носа;
- хронічною кропив'янкою;
- ідіосинкразією до барвників (наприклад, тартразину), до консервантів (наприклад, бензоатів);
- непереносимістю алкоголю. Такі пацієнти реагують на застосування мінімальної кількості алкогольних напоїв такими симптомами, як чхання, слюзотеча і сильне порушення зору. Подібна непереносимість алкоголю може бути ознакою недиагностованого синдрому аналгетичної астми.

### Тяжкі шкірні реакції

**Тяжкі** шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними, реєструвались при лікуванні метамізолом.

**Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми шкірних реакцій і уважно стежити за ними.**

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

### Медикаментозне ураження печінки

У пацієнтів, які застосовували метамізол, спостерігалися випадки гепатиту, головним чином гепатоцелюлярного характеру, що виникали в період від декількох днів до декількох місяців після початку лікування. Ознаки та симптоми захворювання включають підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові, з жовтяницею або без неї, часто на фоні реакцій гіперчутливості на інші лікарські засоби (наприклад, висип на шкірі, дискразія крові, лихоманка 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 вимагала 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 відчуття нудоти (нудота та блювання), лихоманка, 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 Реналгану® слід припинити і обов'язково звернутися до лікаря.

У разі, якщо у пацієнта раніше були проблеми з печінкою при прийомі будь-якого лікарського засобу, до складу якого входив метамізол, застосування Реналгану® не рекомендується.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з хронічним алкоголізмом; пацієнтам літнього віку, оскільки у таких пацієнтів частіше виникають побічні реакції, особливо з боку травної системи.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам при одночасному застосуванні з цитостатичними лікарськими засобами (тільки під контролем лікаря).

Не застосовувати для зняття гострого болю у животі.

При лікуванні препаратом Реналган® пацієнтів із гематологічними захворюваннями, в тому числі в анамнезі, необхідно проводити оцінку співвідношення ризик/користь та контролювати гематологічний статус під час лікування.

При захворюваннях нирок та печінки режим дозування слід добирати індивідуально через можливі побічні ефекти метамізолу на нирки та подовження періоду напіввиведення метаболітів метамізолу при порушеннях функції гепатоцитів.

Препарат слід обережно застосовувати пацієнтам з обструктивними захворюваннями травного тракту (ахалазія, пілородуоденальний стеноз). Багаторазове застосування препарату Реналган® у цих випадках може викликати затримку виведення шлунково-кишкового вмісту та інтоксикацію. Застосування препарату Реналган® пацієнтам з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, атонією кишечника, з запальними захворюваннями кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона, паралітичним ілеусом, міастенією гравіс, захворюваннями серця (аритмія, ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність) потребує особливої обережності і контролю з боку лікаря.

З обережністю застосовують при лікуванні пацієнтів з інфарктом міокарда, з вираженою артеріальною гіпотензією, а також при лікуванні пацієнтів із систолічним артеріальним тиском нижчим, ніж 100 мм рт. ст. Слід дотримуватися обережності при введенні більше 2 мл розчину (ризик різкого зниження артеріального тиску).

Включений до складу лікарського засобу Реналган® метамізол може спричинити гіпотонічні реакції. Ці реакції залежать від дози і частіше спостерігаються при парентеральному застосуванні. Ризик виникнення гіпотонічних реакцій підвищується у таких випадках:

– у пацієнтів з уже наявною артеріальною гіпотонією, зменшенням об'єму рідини та електролітів або дегідратацією, нестабільною гемодинамікою або циркуляторною недостатністю (наприклад, у пацієнтів з інфарктом міокарда або політравмою);

- у пацієнтів з підвищенням температури тіла.

У таких випадках слід проводити ретельну оцінку необхідності застосування препарату і суворий контроль. Може виникнути необхідність вжити запобіжні заходи (наприклад, стабілізація кровообігу) з метою зниження ризику артеріальної гіпотензії.

Реналган® слід застосовувати тільки з ретельним контролем гемодинамічних параметрів пацієнтам, для яких зниження артеріального тиску неприпустиме, наприклад, у разі тяжкої ішемічної хвороби серця або значного стенозу судин головного мозку.

Пацієнтам із порушеннями функцій нирок (в тому числі пацієнтам із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит)) або печінки Реналган® слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, вживши відповідних запобіжних заходів.

Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат не застосовувати у період вагітності або годування груддю.

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

Через можливість виникнення побічних реакцій з боку нервової системи (запаморочення, порушення акомодатції) слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, що впливають на швидкість реакції.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Реналган®, розчин для ін'єкцій, застосовувати тільки внутрішньом'язово. Застосовувати тільки для короточасного лікування.

Розчин для ін'єкцій слід застосовувати під чітким контролем лікаря у зв'язку з ризиком появи анафілактичного шоку у пацієнтів із гіперчутливістю до метамізолу або похідних піразолону.

#### ***Дорослі та діти віком від 15 років.***

Дорослим і дітям віком від 15 років (з масою тіла більше 53 кг) внутрішньом'язово вводити від 2 до 5 мл розчину для ін'єкцій. При необхідності введення дози повторити через 6-8 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 10 мл розчину для ін'єкцій (еквівалентно 5 г метамізолу натрію). Тривалість лікування – 2-3 дні. Після досягнення терапевтичного ефекту можна перейти на лікування пероральними знеболювальними і спазмолітичними засобами. При відсутності терапевтичного ефекту лікування препаратом слід припинити.

#### ***Пацієнти віком від 65 років.***

Зазвичай не потрібно зменшувати дозу. Для пацієнтів із порушеннями функцій печінки і нирок, пов'язаних із віком, необхідно зменшити дозу, оскільки можливе збільшення періоду напіввиведення метаболітів метамізолу.

#### ***Пацієнти з порушеннями функцій нирок.***

Метамізол виділяється із сечею у вигляді метаболітів. Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функцій нирок рекомендується застосовувати  $\frac{1}{2}$  дози для дорослих.

#### Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

У цих пацієнтів період напіввиведення активних метаболітів метамізолу сповільнюється. Слід уникати застосування високих доз пацієнтам із порушеннями функцій печінки. При короткочасному застосуванні немає необхідності зменшувати дози.

Немає достатнього досвіду тривалішого застосування пацієнтам з порушеннями функцій нирок або печінки.

*Діти.* Препарат не застосовувати дітям віком до 15 років.

#### ***Передозування.***

*Симптоми.* При передозуванні переважають симптоми інтоксикації метамізолом у комбінації з холінолітичними ефектами. Частіше за все спостерігається токсико-алергічний синдром, гематотоксичність, церебральні прояви, у тому числі гіпотермія, виражене зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття, задишка, шум у вухах, гастралгія, слабкість, олігурія, анурія, симптоми ураження функцій кровотворення, шлунково-кишкові розлади, у тяжких випадках – симптоми ураження мозку. Можливі блювання, відчуття сухості у роті, нудота, біль в епігастральній ділянці, зменшення потовиділення, порушення акомодатції, сонливість, марення, сплутаність свідомості, порушення функції печінки, нирок, судоми, можливий розвиток агранулоцитозу, геморагічного синдрому, паралічу дихальних м'язів.

*Лікування.* При підозрі на передозування слід негайно припинити застосування препарату і вжити заходів для його якомога швидшого виведення з організму (форсований діурез, вливання водно-сольових розчинів, при необхідності – гемодіаліз, перитонеальний діаліз). Терапія симптоматична. Специфічного антидоту немає.

#### ***Побічні реакції.***

Перелічені нижче побічні реакції спричинені в основному метамізолом натрію, що входить до складу лікарського препарату.

*З боку імунної системи:* анафілактичний шок, анафілактичні або анафілактоїдні реакції. Такі реакції можуть виникнути під час введення препарату або безпосередньо після припинення введення, але можуть з'явитися і через кілька годин. Зазвичай вони розвиваються впродовж першої години після ін'єкції. Більш легкі реакції проявляються у вигляді типових реакцій з боку шкіри та слизової оболонки (такі як свербіж, печіння, почервоніння, кропив'янка, набряки – місцеві або загальні), диспное і, рідко, шлунково-кишкові скарги. Легкі реакції можуть перейти в більш тяжкі форми з генералізованою кропив'янкою, тяжкою ангіоедемою (у тому числі ларингеальною), у тяжкий бронхоспазм, порушення серцевого ритму, зниження артеріального тиску (іноді з попереднім підвищенням артеріального тиску), синдром Стівенса — Джонсона.

З цієї причини, якщо виникне будь-яка шкірна реакція гіперчутливості, симптоми порушення

ниркової функції або гематотоксичні реакції, застосування препарату слід негайно припинити.

Астматичний напад (у пацієнтів з аналгетичною астмою), циркуляторний шок. Шок може супроводжуватися холодним потом, запамороченням, сонливістю, змінами свідомості, блідістю шкіри, здавлюванням у ділянці серця, поверхневим диханням або тахіпноє, тахікардією, похолодінням кінцівок, сильним падінням артеріального тиску. При перших ознаках шоку лікування необхідно відмінити і вжити відповідних заходів невідкладної допомоги.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* фіксована лікарська екзантема, макулопапульозні та інші види висипів, синдром Лаелла або синдром Стівенса — Джонсона, ангіоневротичний набряк, **медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)**.

У разі виникнення будь-якої шкірної реакції застосування метамізолу слід негайно припинити.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, біль у животі та дискомфорт, відчуття печіння в епігастральній ділянці, сухість у роті, запор, за гострення гастриту та виразкової хвороби шлунка, в рідких випадках – блювання з домішками крові та кишкові кровотечі, ульceraції.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* медикаментозне ураження печінки, включаючи гепатит, жовтяницю, підвищення рівня печінкових ферментів. Симптоми ураження печінки: відчуття нудоти (нудота та блювання), лихоманка, 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.

*З боку центральної нервової системи:* головний біль, запаморочення.

*З боку органів зору:* зорові порушення, порушення акомодції.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія, тахікардія, порушення серцевого ритму, пальпітація, ціаноз, гіперемія. Гіпотензивні реакції рідко можуть проявлятися під час або після застосування. Вони можуть супроводжуватися або не супроводжуватися іншими симптомами анафілактоїдних або анафілактичних реакцій. Рідко такі реакції можуть бути результатом різкого зниження артеріального тиску. Швидке внутрішньовенне введення підвищує ризик гіпотензивних реакцій.

Критичне зниження артеріального тиску без інших ознак гіперчутливості є дозозалежним і може проявитися у вигляді гіперпірексії.

*З боку системи крові і лімфатичної системи:* анемія (гемолітична анемія, апластична анемія), гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз (може проявитися такими симптомами: підвищення температури тіла без видимої причини, озноб, біль у горлі, стоматит, розвиток вагініту або проктиту).

Ризик появи агранулоцитозу неможливо передбачити. Агранулоцитоз може виникнути і у пацієнтів, які застосовували метамізол у минулому без появи подібних побічних реакцій.

*З боку дихальної системи:* бронхоспазм.

*З боку сечовидільної системи:* порушення функції нирок, олігурія, анурія, протеїнурія, забарвлення сечі у червоний колір, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, утруднене сечовипускання, розвиток гострої ниркової недостатності, поліурія.

*Інше:* зменшення потовиділення.

*Місцеві реакції:* біль у місці введення, можливі інфільтрати у місці введення, астения.

*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.

**Несумісність.** Введення препарату разом з іншими лікарськими препаратами з одного шприца неприпустимо.

**Упаковка.** По 2 мл або 5 мл в ампулі. По 5 або 10, або 100 ампул у пачці; або по 5 ампул у блістері, 1 або 2 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

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

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.