ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАЛГІН ФС ЕКСТРА КАПСУЛИ

(PENTALGIN PS EXTRA CAPSULES)

Склад:

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

1 капсула містить парацетамолу 150 мг, метамізолу натрію моногідрату 150 мг, кофеїну

25 мг, фенобарбіталу 5 мг, кодеїну фосфату гемігідрату у перерахунку на кодеїну фосфат 4 мг;

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

склад капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, кришечка та корпус білого кольору. Вміст капсул – дрібнозерниста маса білого або жовтувато-білого кольору. Допускається наявність спресованих стовпчиків або грудочок, які при натисканні розпадаються.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Метамізол натрію в комбінації із психотропними препаратами. Код АТХ N02B B72.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат чинить аналгетичну, жарознижувальну, протизапальну, спазмолітичну, седативну дію. Пенталгін ФС екстра капсули – комбінований препарат, який поєднує властивості активних інгредієнтів.

Метамізол натрію та парацетамол – препарати 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 екстра капсули не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Лікарський засіб показаний до застосування дітям віком від 12 років для усунення гострого помірного болю, який не можна купірувати шляхом застосування інших аналгетиків, таких як парацетамол або ібупрофен, у вигляді монотерапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кодеїну або інших опіоїдних аналгетиків, до кофеїну або інших похідних ксантинів (теофілін, теобромін), до похідних піразолону або до будь-якого з компонентів лікарського засобу; виражені порушення функцій печінки та/або нирок; період після операції на жовчовивідних шляхах, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення, стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота; ризик паралітичної непрохідності кишечнику; хронічний запор; вроджена гіпербілірубінемія; синдром Жильбера, гострий панкреатит; легенева недостатність; стани, що супроводжуються пригніченням дихання (гостра респіраторна депресія), респіраторні захворювання із задишкою, обструктивним синдромом; бронхіальна астма у фазі загострення (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу); 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); декомпенсована серцева недостатність; ішемічна хвороба серця; аритмія; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпертензія; виражена артеріальна гіпотензія; органічні захворювання серцево-судинної системи (у тому числі атеросклероз); схильність до спазму судин; тромбоз; тромбофлебіт; стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на зіничну реакцію та інші вітальні реакції *при оцінці неврологічного* статусу); черепно-мозкова травма; глаукома; міастенія; цукровий діабет; депресія, депресивні розлади зі схильністю

хворого до суїцидальної поведінки, стани підвищеного збудження, порушення сну (у т. ч. безсоння); епілепсія; порфірія; гіпертиреоз, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; алкогольна, наркотична, медикаментозна залежність (у тому числі в анамнезі), стан алкогольного сп’яніння; підозра на гостру хірургічну патологію 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 за участю CYP2D6;

– пацієнтам літнього віку.

Не застосовувати з β-адреноблокаторами, трициклічними антидепресантами, інгібіторами моноамінооксидази (МАО) та впродовж 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні Пенталгіну ФС екстра капсули та засобів, що чинять пригнічувальну дію на центральну нервову систему (ЦНС), можливе збільшення вираженості седативного ефекту та пригнічувальної дії на дихальний центр.

Взаємодії, пов’язані з парацетамолом

Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу. Тривале застосування протисудомних препаратів (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), гормональних оральних контрацептивів та рифампіцину – лікарських засобів, що стимулюють активність мікросомальних ферментів печінки, можуть зменшити активність парацетамолу та посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок активації його перетворення у гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив препаратів на печінку. Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Пробенецид інгібує зв’язування парацетамолу з глюкуроновою кислотою, що призводить до зменшення кліренсу парацетамолу на 50 %, тому при одночасному застосуванні цих препаратів дозу парацетамолу слід зменшити. Парацетамол знижує активність діуретиків. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений тривалим регулярним щоденним застосуванням парацетамолу з підвищенням ризику кровотечі; періодичний прийом не дає значного ефекту. Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при одночасному застосуванні з метоклопрамідом і домперидоном та зменшуватися при застосуванні з холестираміном. Холестирамін не слід застосовувати протягом однієї години після прийому парацетамолу. 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 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 флуклоксациліном, 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 метамізолом натрію

Метамізол натрію, витісняючи зі зв'язку з білками крові пероральні гіпоглікемічні препарати, непрямі антикоагулянти, фенітоїн, ібупрофен, глюкокортикостероїди та індометацин, посилює їх дію. Трициклічні антидепресанти, ненаркотичні аналгетики, гормональні контрацептиви, алопуринол порушують метаболізм метамізолу натрію у печінці та підвищують його токсичність. Ефект метамізолу натрію посилюють гістамінні блокатори H_2-гістамінових рецепторів, пропранолол, кодеїн, седативні засоби та транквілізатори (діазепам, триметозин тощо), послабляють – фенілбутазон, глютетимід, барбітурати та інші індуктори мікросомальних ферментів печінки. Мієлотоксичні лікарські засоби спричиняють посилення гематотоксичності. 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. Метамізол натрію посилює седативну дію етанолу. Рентгеноконтрастні речовини, колоїдні кровозамінники та пеніцилін не слід застосовувати під час лікування метамізолом натрію. Одночасне застосування метамізолу натрію з хлорпромазином або іншими похідними фенотіазину може призвести до розвитку вираженої гіпотертермії.

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 препаратів з потенційним зниженням клінічної ефективності. Тому рекомендується дотримуватися обережності при одночасному їх застосуванні з метамізолом; за необхідності слід контролювати клінічну відповідь та/або рівні лікарських засобів у 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. Необхідна обережність при одночасному застосуванні лікарського засобу з діуретиками (фуросемід), оскільки можливе зниження діуретичного ефекту. Метамізол натрію у високих дозах може спричинити збільшення концентрації метотрексату у плазмі крові та посилення його токсичних ефектів (насамперед на травну систему і систему кровотворення).

Взаємодії, пов'язані з фенобарбіталом

Фенобарбітал, що входить до складу препарату, є індуктором мікросомальних ферментів печінки і тому може прискорювати кліренс лікарських засобів, що метаболізуються у печінці з участю цих ферментів [включаючи парацетамол, саліцилати, непрямі антикоагулянти, серцеві глікозиди (дигітоксин), протимікробні (хлорамфенікол, доксициклін, метронідазол,

рифампіцин, сульфаніламід), противірусні, протигрибкові (гризеофульвін, ітраконазол), протиепілептичні (протисудомні), психотропні (трициклічні антидепресанти), пероральні цукрознижуючі, гормональні (естрогени, прогестогени, кортикостероїди, тиреоїдні гормони), імуносупресивні (глюкокортикостероїди, циклоспорин), цитостатичні, антиаритмічні, антигіпертензивні (β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів) та інші лікарські засоби]. Фенобарбітал може прискорювати метаболізм пероральних контрацептивів, що призводить до втрати їх ефекту.

Фенобарбітал посилює дію аналгетиків, місцевих анестетиків і 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. Стан 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, прокарбазін, селегін) пролонгують ефект фенобарбіталу. Рифампіцин може знижувати ефект фенобарбіталу. При одночасному застосуванні фенобарбіталу з препаратами золота збільшується ризик ураження нирок. При довготривалому одночасному застосуванні фенобарбіталу з НПЗП існує ризик утворення виразки шлунка та кровотечі. Одночасне застосування фенобарбіталу із зидовудином посилює токсичність обох препаратів.

Взаємодії, пов’язані з кофеїном

Посилення дії (покращення біодоступності) аналгетиків-антипіретиків, ерготаміну (через підвищення абсорбції ерготаміну з ШКТ); зниження ефекту опіоїдних аналгетиків, анксіолітиків (у тому числі діазепаму), снодійних та седативних засобів. Кофеїн є антагоністом засобів для наркозу, транквілізаторів та інших лікарських засобів, що пригнічують ЦНС; конкурентним антагоністом препаратів аденозину. З α- та

β-адреноміметиками (у тому числі фенілпропаноламіном), психостимулюючими засобами – потенціювання їх ефектів; підвищення тиреоїдного ефекту при одночасному застосуванні кофеїну з тиреотропними засобами (небажана взаємодія з тиреоїдними гормонами); циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид посилюють дію кофеїну.

Одночасне застосування кофеїну з інгібіторами МАО, фуразолідоном, прокарбазином і селегіліном може спричинити розвиток небезпечних серцевих аритмій або небезпечне підвищення артеріального тиску. При одночасному застосуванні з протисудомними лікарськими засобами [барбітуратами (у т. ч. пентобарбіталом, примідоном), похідними гідантоїну (особливо фенітоїном)] спостерігається 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 – можливе уповільнення виведення кофеїну та збільшення його концентрації в крові; ідроциламід; мексилетин – зниження виведення кофеїну на 50 % та підвищення рівня кофеїну у плазмі крові; флувоксамін – підвищення концентрації кофеїну у плазмі крові; нікотин – збільшення швидкості виведення кофеїну; клозапін – підвищення концентрації клозапіну у плазмі крові; препарати літію – збільшення виведення літію з сечею (одночасне застосування не рекомендується); препарати кальцію – зниження абсорбції цих лікарських засобів; теофілін

та інші похідні ксантинів – зниження кліренсу цих 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 їх всмоктування та дії, та підвищення токсичності серцевих глікозидів. Кофеїн може посилювати тахікардіальний ефект деяких деконгестантів.

Напої та лікарські засоби, що містять кофеїн, при сумісному застосуванні з препаратом Пенталгін ФС екстра капсули можуть призвести до надмірної стимуляції центральної нервової системи. Високі дози кофеїну можуть спричиняти тремтіння і серцебиття. Пацієнтам слід уникати надмірного вживання кави або чаю.

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 (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН), трициклічні антидепресанти, інгібітори МАО, див. розділ «Протипоказання»).

Не слід застосовувати кодеїн у комбінації з інгібіторами МАО або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування. Застосування інгібіторів МАО 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 з антидіарейними (лоперамід, каолін), антихолінергічними засобами (атропін) або лікарськими засобами з дією, подібною до дії антихолінергічних засобів, підвищується ризик розвитку тяжкого запору, який може призвести до паралітичної кишкової непрохідності та/або до затримки сечі; із противиразковими лікарськими засобами – циметидин може пригнічувати метаболізм кодеїну, що призводить до підвищення його концентрації у плазмі; з антигіпертензивними лікарськими засобами – посилення гіпотензивної дії. 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 одночасному застосуванні з ритонавіром можливе підвищення концентрації кодеїну в плазмі крові. Одночасне застосування препарату з етанолом та лікарськими засобами, що його містять, значно підвищує ризик порушення функцій печінки через посилення гепатотоксичної дії. 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 т. ч. фенотіазиновими транквілізаторами) – посилення седативного та гіпотензивного ефектів; з анксіолітиками, седативними і снодійними засобами – посилення седативного ефекту, підвищення ризику респіраторної депресії; 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. При застосуванні кодеїну у великих дозах дія серцевих глікозидів (дигоксин та ін.) може посилюватися. При застосуванні кодеїну у комбінації із хлорамфеніколом можливе підвищення концентрації кодеїну у плазмі крові через інгібування його метаболізму. 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 рекомендується одночасно з препаратом Пенталгін ФС екстра капсули застосовувати інші препарати, що містять парацетамол, метамізол натрію, кофеїн, фенобарбітал та 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 екстра капсули містить 1 ммоль (або 23 мг) натрію, що становить 1,15 % 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 почуває 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. з полінозом) або з попередньою історією цих захворювань, з бронхіальною атопічною астмою – підвищується ризик алергічних реакцій;

· з порушеннями функції нирок, із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит);

· з порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»);

· із запальними захворюваннями кишечнику, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона;

· з вираженою артеріальною гіпотензією, серцево-судинною недостатністю;

· при одночасному застосуванні цитостатичних лікарських засобів (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 НПЗП, у разі наявності алергічних захворювань, у тому числі в анамнезі (у зв’язку з підвищеним ризиком розвитку анафілактичного шоку у цієї категорії пацієнтів).

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

Нижче представлена інформація, яка 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), які можуть загрожувати життю або бути летальними, реєструвались при лікуванні метамізолом.

Перед початком терапії лікарським засобом пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та уважно стежити за станом пацієнтамів 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.

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 діб необхідно контролювати показники функції печінки і нирок. Якщо симптоми зберігаються довше 3 днів або стан здоров'я погіршується, або з'являються небажані явища, необхідно призупинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря щодо подальшого лікування.

Медикаментозне ураження печінки

У пацієнтів, яким застосовували метамізол, спостерігалися випадки медикаментозного ураження печінки, головним чином гепатоцелюлярного характеру, що виникало 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.

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

Фенобарбітал

При застосуванні фенобарбіталу зареєстровано випадки розвитку небезпечних для життя шкірних реакцій, зокрема синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (синдрому Лаєлла). Тому при появі їхніх характерних симптомів (наприклад, прогресивного шкірного висипу, часто з пухирями, та уражень слизової оболонки) застосування лікарського засобу слід припинити і надалі ні в якому разі не застосовувати лікарські засоби, які містять фенобарбітал. Ризик розвитку синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лаєлла 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 у 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, що мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі.

З особливою обережністю слід застосовувати парацетамол пацієнтам зі зневодненням, дефіцитом глутатіону, хронічною недостатністю харчування, порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації ≤ 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.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркоа 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. 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.

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 необоротного ураження нирок з ризиком розвитку ниркової недостатності (анальгетична нефропатія).

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 зниження 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 (див. розділ «Протипоказання»), із захворюваннями жовчного міхура (зокрема жовчнокам’яною хворобою), із наявністю в анамнезі зловживання наркотиками, при порушеннях дихальної функції та астмі в анамнезі, із запальними захворюваннями кишечнику, 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 шоковому стані, міастенією *gravis*.

Слід знизити дозу кодеїну ослабленим пацієнтам, пацієнтам з артеріальною гіпотензією (див. розділ «Протипоказання»), гіпертрофією передміхурової залози; гіпофункцією/недостатністю надниркових залоз (наприклад із хворобою Аддісона); для пацієнтів із нирковою недостатністю. Слід дотримуватися обережності при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит). Кодеїн слід застосовувати з обережністю 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 із феохромоцитомою (опіоїди можуть стимулювати вивільнення катехоламіну шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну).

У пацієнтів, у яких виникла фізична залежність, припинення лікування слід проводити поступово, щоб уникнути розвитку симптомів синдрому відміни.

Метаболізм за участю CYP2D6

Кодеїн перетворюється на його активний метаболіт – морфін – у печінці за 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 за участю CYP2D6. Однак, якщо пацієнт має надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6, існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів – симптомів опіоїдної 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 важких випадках можливі симптоми циркуляторної та дихальної депресії, які можуть бути небезпечними і, дуже рідко, летальними.

Дані про поширеність ультрашвидких метаболізаторів за участю CYP2D6 у 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, важкими серцевими або респіраторними захворюваннями, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мультитравмами 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 СІЗЗС, ІЗЗСН, трициклічні антидепресанти, інгібітори МАО (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 пацієнтам, які приймають інгібітори МАО, може бути пов'язане з дуже тяжкими реакціями, іноді – з летальним наслідком. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають інгібітори МАО, є життєво необхідним, слід припинити застосування інгібіторів МАО за 14 днів до початку лікування кодеїном (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик, пов'язаний з 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»).

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

Регулярне або тривале застосування кодеїну може призвести до розвитку психологічної та фізичної залежності. Кодеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зловживанням психоактивними речовинами (у т. ч. в анамнезі) або з 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 тривожності, 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-HIAA), ванілілмигдалевої кислоти (VMA) та катехоламінів у сечі, що може призвести до хибнопозитивних результатів діагностики феохромоцитоми та нейробластоми.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

У період вагітності застосування лікарського засобу протипоказане.

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

Повідомлялося про можливий зв’язок між виникненням у немовлят вад дихальної системи та серця і застосуванням кодеїну протягом I триместру вагітності. Регулярне застосування кодеїну у період вагітності може спричинити розвиток фізичної залежності у плода, що призведе до симптомів абстиненції у новонародженого. Застосування кодеїну 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.

Під час застосування барбітуратів збільшується імовірність розвитку патології плода. При застосуванні фенобарбіталу протягом III триместру вагітності можливе виникнення фізичної залежності у плода, що призведе до появи синдрому відміни у новонародженого, який проявляється судомами, 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 кодеїн і його активний метаболіт можуть бути наявними в грудному молоці у дуже низьких концентраціях, що навряд чи може чинити негативний вплив на немовля. Однак, якщо пацієнтка має надшвидкий метаболізм за 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 центральну нервову систему дитини. Парацетамол і кофеїн проникають у грудне молоко, але у клінічно незначних кількостях. Хоча виражених проявів токсичних ефектів кофеїну не спостерігали у немовлят, які перебувають на грудному годуванні, проте кофеїн може проявляти

стимулювальний вплив на немовля.

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

Застосування Пенталгіну ФС екстра капсули може утруднювати виконання роботи, яка потребує високої швидкості психічних та фізичних реакцій (керування автотранспортом, робота з іншими механізмами, приладами). Тому, під час лікування 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 підсилюються опіоїдними аналгетиками.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід приймати внутрішньо після вживання їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Дорослим та дітям віком від 12 років при незначному і нетривалому болі Пенталгін ФС екстра капсули приймати одноразово по 1-2 капсули. При тривалому больовому синдромі (невралгії, артралгії, міалгії), при гарячці призначати по 2 капсули 1-3 рази на добу. Максимальна добова доза – 6 капсул.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб.

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

Діти.

Препарат не призначати дітям до 12 років. Дітям віком від 12 до 18 років призначати для усунення гострого помірного болю, який не можна купірувати шляхом застосування інших аналгетиків, таких як парацетамол або ібупрофен, у вигляді монотерапії (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»).

У зв’язку з наявністю у складі кодеїну препарат протипоказаний дітям віком від 12 до 18 років, яким проводиться тонзилектомія та/або аденоїдектомія задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну, через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Кодеїн не слід 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 за участю CYP2D6 (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Передозування.

При перших симптомах передозування слід негайно звернутися за медичною допомогою.

Передозування метамізолу натрію

Симптоми: нудота, блювання, дисфагія, гастралгія/гастрит, гіпотермія, виражена артеріальна гіпотензія, відчуття серцебиття, тахікардія, задишка, шум у вухах, олігурія, анурія, слабкість, сонливість, марення, порушення свідомості, судомний синдром; можливий розвиток, геморагічного синдрому, 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 застосовують гемодіаліз, гемоперфузію, перитонеальний діаліз. У разі розвитку судомного синдрому може знадобитися внутрішньовенне 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.

Симптоми передозування в перші 24 години, як правило, зумовлено дією парацетамолу та проявляється блідістю шкіри, анорексією, нудотою, блюванням, болем у животі, гепатонекрозом, підвищенням активності печінкових трансаміназ, збільшенням протромбінового індексу. Симптоми ураження печінки спостерігаються через 12-48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати та призвести до розвитку токсичної енцефалопатії з розладом свідомості, в окремих випадках – з летальним наслідком, можливі крововиливи, гіпоглікемія, кома. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією та розвиватися навіть у разі відсутності тяжкого ураження печінки. Можливий розвиток панкреатиту. Відзначалась також серцева аритмія.

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.

Ураження печінки у дорослих можливе при прийомі 10 г та більше парацетамолу і у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла. 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. Може

призвести до ураження печінки застосування 5 г або більше парацетамолу у пацієнтів з факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших лікарських засобів, що індукують ферменти печінки; зловживання алкоголем; глутатіонова кахексія (розлади харчової поведінки, муковісцидоз, кістозний фіброз, ВІЛ-інфекція, голод)). При тривалому застосуванні лікарського засобу у високих дозах з боку органів кровотворення може розвинутись апластична анемія, панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку центральної нервової системи можливі запаморочення, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи, сонливість, розлад свідомості і порушення орієнтації. З боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз). Також може спостерігатися підвищене потовиділення, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи, сонливість, розлад свідомості.

Лікування. У разі передозування парацетамолом 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 обмежуватися 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 в плазмі крові потрібно вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними).

Антидоти парацетамолу – ацетилцистеїн та метіонін. Лікування N-ацетилцистеїном, який вводять внутрішньовенно, може бути застосовано протягом 24 годин після прийому парацетамолу, але максимальний захисний ефект настає при його застосуванні протягом 8 годин після прийому парацитамолу. Ефективність антидоту раптово знижується після цього часу. У разі необхідності пацієнту внутрішньовенно слід вводити N-ацетилцистеїн згідно зі встановленими дозами. У разі відсутності блювання можна застосовувати метіонін перорально протягом 10–12 годин після передозування як відповідну альтернативу у віддалених районах поза лікарнею. Необхідно також вжити загальнопідтримуючих заходів. Недостатньо доказів ефективності промивання шлунка у разі передозування, зумовленого тільки парацетамолом.

Передозування кофеїну

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

Симптоми. Передозування кофеїну можуть спричинити: нервозність, неспокій, запаморочення, безсоння, нервове збудження, дратівливість, ажитація, незв’язність думок і мовлення, сплутаність свідомості, делірій, головний біль, підвищена тактильна або больова чутливість, стан афекту, тривожність, психомоторне збудження, тремор, судоми (при гострому передозуванні – тоніко-клонічні судоми), біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, іноді з домішками крові, збільшення діурезу, прискорене дихання, екстрасистолію, тахікардію чи серцеву аритмію, м’язові посмикування, дзвін у вухах, почервоніння обличчя, припливи, гіпертермія, збільшення частоти сечовипускання, гастроінтестинальні порушення, зневоднення.

Лікування. Специфічного антидоту кофеїну немає, але підтримуючі заходи, такі як

застосування антагоністів β-адренорецепторів може полегшити кардіотоксичний ефект.

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.

Передозування фенобарбіталу

Симптоми гострого отруєння барбітуратами легкого або середнього ступеня тяжкості: запаморочення, підвищена втомлюваність, глибокий сон, при якому пацієнта неможливо розбудити. Можуть спостерігатися реакції гіперчутливості: ангіоневротичний набряк, свербіж, висип (зокрема кропив'янка).

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

Лікування: Симптоматична терапія (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 розвинутися 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, уповільнене чи утруднене дихання, сонливість, атаксію, рідше – набряк легенів) з наступним 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, виражена слабкість, задишка, апное, колапс, затримка сечовиділення;; можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну.

При передозуванні опіоїдів повідомлялося 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 8 годин у випадках застосування препарату налоксону з пролонгованою дією.

Побічні реакції.

При одноразовому застосуванні зрідка виникають алергічні реакції у вигляді шкірного висипання. Зазвичай побічні ефекти мають тимчасовий характер і зникають після припинення застосування препарату.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, сухість у роті, дискомфорт та біль в епігастрії, діарея або запор, блювання, печія, диспепсія, гіперсалівація, зниження апетиту, розвиток паралітичної кишкової непрохідності, спазми шлунка, гострий панкреатит у пацієнтів з холецистектомією в анамнезі, загострення виразкової хвороби, шлунково-кишкова кровотеча.

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

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

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

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 чисельних чи глибоких синців.

З боку імунної системи: анафілаксія, реакції гіперчутливості, у т. ч. шкірний свербіж, висип на шкірі та слизових оболонках (зазвичай генералізований висип, еритема, кропив’янка), макулопапульозний висип (розглядається як симптом синдрому гіперчутливості, пов’язаний з пероральним застосуванням кодеїну), утруднене дихання, провокування бронхоспазму, задишки (зокрема тахіпное), ангіоневротичний набряк; анафілактичний шок, гарячка,

спленомегалія і лімфаденопатія, кон’юнктивіт, риніт, закладеність носа.

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

З боку нервової системи: запаморочення, синкопальні стани, сонливість, порушення сну, безсоння у дітей та пацієнтів літнього віку, тремор, атаксія, судоми (особливо у дітей), відчуття поколювання у кінцівках, порушення координації рухів, шум у вухах, зниження швидкості психомоторних реакцій і концентрації уваги, сповільненість реакцій, астенія, втомлюваність, підвищення внутрішньочерепного тиску, головний біль, гіперкінез (у дітей), в окремих випадках – когнітивні порушення, розвиток толерантності або залежності, посилення рефлексів, посилення головного болю (при тривалому застосуванні).

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

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

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

З боку серцево-судинної системи: відчуття тиснення у грудях, ортостатична гіпотензія, аритмія, тахікардія, брадикардія, пальпітація, екстрасистолія, колапс, артеріальна гіпо- або гіпертензія, біль у серці, набряки, відчуття серцебиття, гіперемія шкіри обличчя.

З боку опорно-рухового апарату: при тривалому застосуванні препаратів, що містять фенобарбітал, існує ризик порушення остеогенезу та розвитку рахіту, неконтрольовані м’язові рухи, ригідність м’язів (при застосуванні великих доз). 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.

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 шкіри та слизових оболонок: фотосенсибілізація, почервоніння обличчя, ексфоліативний дерматит, алергічні реакції, такі висипання на шкірі та слизових оболонках, макулопапульозний висип, медикаментозний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, свербіж, кропив’янка, мультиформна ексудативна еритема (у тому числі синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), індукована лікарськими засобами еозинофілія із системними симптомами (DRESS), підвищена пітливість, набряк обличчя.

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

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

Інші: слабкість, відчуття нездужання, підвищена втомлюваність, гіпо- або гіпертермія, посилення потовиділення, дефіцит фолатів, синдром відміни.

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 кодеїну, зазвичай розвиваються толерантність і деякі з найбільш поширених побічних ефектів – сонливість, нудота, блювання, сплутаність свідомості.

Регулярне тривале застосування кодеїну призводить до розвитку залежності й толерантності та до виникнення стану неспокою й дратівливості після припинення лікування. Слід пам’ятати, що толерантність знижується швидко після припинення прийому кодеїну, 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 раптовій відміні фенобарбіталу зазвичай може виникати синдром відміни, який супроводжується виникненням жахливих сновидінь, нервозністю.

Раптове припинення лікування кодеїном може спричинити синдром відміни. Можливі симптоми: тремор, безсоння, стан неспокою, дратівливість, відчуття тривоги, депресія, відсутність апетиту, нудота, блювання, діарея, підвищене потовиділення, сльозотеча, 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.

3 роки.

Препарат не можна застосовувати після дати, зазначеної на упаковці.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 1 або 2 блістери 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.