

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БАРАЛГІН®

Склад:

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

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

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка забарвлена рідина.

Фармакотерапевтична група.

Спазмолітичні засоби в комбінації з аналгетиками.

Код АТХ А03D А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

БАРАЛГІН® – комбінований лікарський засіб із вираженою спазмолітичною і аналгетичною активністю.

Метамізол має виражену аналгетичну і жарознижувальну дію у поєднанні зі слабшою протизапальною та спазмолітичною активністю. Результатом його дій є пригнічення синтезу простагландинів та ендогенних алгогенів, підвищення порога збудливості у таламусі, вплив на гіпоталамус і утворення ендогенних пірогенів.

Фенпівериній має помірно виражену гангліоблокуючу і холінолітичну дію. Пригнічує тонус і моторику гладкої мускулатури шлунка, кишечника, жовчних і сечовивідних шляхів.

Пітофенону гідрохлорид має папавериноподібну дію з вираженою спазмолітичною активністю по відношенню до гладкої мускулатури.

Фармакокінетика.

Всмоктування: при внутрішньом'язовому застосуванні швидко резорбується. Метамізол має системну біодоступність, що становить приблизно 85 %.

Розподіл: метамізол зв'язується з плазмовими протеїнами на 50-60 %. Проникає через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єр. Об'єм розподілу – приблизно 0,7 л/кг.

Метаболізм: метамізол піддається інтенсивній біотрансформації у печінці. Його основний метаболіт 4-метил-аміно-антипірин (МАО) метаболізується у печінці з утворенням інших метаболітів, у тому числі 4-аміно-антипірину (АА), який є фармакологічно активним. Максимальні плазмові концентрації (по відношенню до всіх метаболітів) встановлюються приблизно через 30-90 хвилин.

Виведення: виводиться нирками у формі метаболітів, причому лише 3 % виділеної кількості метамізолу виводиться у незмінному вигляді. Період напіввиведення – приблизно 10 годин.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки: період напіввиведення активного метаболіту МАО у пацієнтів із порушеннями функцій печінки подовжується приблизно в 3 рази. Таким пацієнтам рекомендується лікування нижчими дозами метамізолу.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок: у пацієнтів із порушеннями функцій нирок спостерігається знижений ступінь виведення деяких метаболітів. Таким пацієнтам рекомендується лікування нижчими дозами метамізолу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для короточасного симптоматичного 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.

- Гіперчутливість до активних речовин, до похідних піразолону (в тому числі у пацієнтів з агранулоцитозом в анамнезі при попередньому застосуванні подібних ліків) або до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).
- Тяжкі порушення функцій печінки і нирок.
- Гостра печінкова порфірія.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
- Непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон.
- Порушення функцій кісткового мозку (наприклад, після лікування цитостатиками).

- Захворювання гемопоетичної системи (агранулоцитоз, лейкопенія, анемія будь-якої етіології, у тому числі апластична анемія, інфекційна нейтропенія).
- Аденома передміхурової залози II і III ступеня.
- Атонія жовчного і сечового міхура.
- Підозра на хірургічну патологію.
- Гіпотонічні стани і гемодинамічна нестабільність.
- Колаптоїдні стани.
- Тахіаритмія.
- Закритокутова глаукома.
- Бронхіальна астма.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Метамізол натрію може індукувати ферменти метаболічних шляхів, включаючи CYP2B6 та CYP3A4. Одночасне застосування метамізолу натрію з бупропіоном, ефавірензом, метадоном, вальпроатом, циклоспорином, такролімусом та сертраліном може спричинити зменшення плазмової концентрації цих лікарських засобів, що потенційно може призвести до зменшення їх терапевтичного ефекту. Таким чином, рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні метамізолу натрію з іншими лікарськими засобами; клінічну відповідь та/або рівні лікарських засобів у плазмі крові слід контролювати за необхідності.

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

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

Хлорпромазин і інші похідні фенотіазину. При одночасному застосуванні з метамізолом існує ризик появи тяжкої гіпотермії.

Циклоспорин. Метамізол знижує плазмові рівні циклоспорину при одночасному застосуванні.

Хлорамфенікол та інші мієлотоксичні засоби. При одночасному застосуванні з метамізолом існує підвищений ризик появи пригнічення кісткового мозку.

Індуктори ферментів (барбітурати, глутетимід, фенілбутазон) можуть послабити дію метамізолу.

Метамізол значно підвищує значення максимальних плазмових концентрацій *хлороквіну*.

Депресанти ЦНС при комбінації з метамізолом посилюють його аналгетичний ефект.

Трициклічні антидепресанти (психофорин, амітриптилін), пероральні протизаплідні засоби, аналгетики, алопуринол та алкоголь уповільнюють метаболізм метамізолу, потенціюють його дію при одночасному застосуванні та підсилюють його токсичність.

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

Седативні засоби та транквілізатори посилюють знеболювальну дію препарату.

При одночасному застосуванні препарату БАРАЛГІН® з препаратами *хініну* можливе посилення антихолінергічного ефекту.

БАРАЛГІН® можна комбінувати з *гіосцинбутилбромідом, фуросемідом, глібенкламідом.*

Про клас похідних піразолону відомо, що вони можуть взаємодіяти з *каптоприлом, літієм, метотрексатом та тріамтереном*, а також змінювати ефективність *антигіпертензивних препаратів та сечогінних засобів*. До якого ступеня метамізол спричиняє ці взаємодії, невідомо.

Оскільки метамізол може зменшити дію певних препаратів, БАРАЛГІН® слід застосовувати з обережністю з такими лікарськими засобами:

- *бупропіон* – застосовують для лікування депресії або як допоміжний засіб для припинення тютюнопаління;
- *ефавіренц* – застосовують для лікування ВІЛ/СНІД;
- *метадон* – застосовують для лікування залежності від заборонених речовин (так звані опіоїди);
- *вальпроат* – застосовують для лікування епілепсії або біполярного розладу;
- *такролімус* – застосовують для запобігання відторгнення органів у пацієнтів із трансплантацією;
- *сертралін* – застосовують для лікування депресії.

Особливості застосування.

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

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

- харчовою і медикаментозною гіперчутливістю або атопічними захворюваннями (сінний нежить);
- 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) відповідно консервантам (наприклад, бензоатам);
- 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, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або бути фатальними, реєструвалися при лікуванні метамізолом. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми шкірних реакцій та уважно стежити за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, лікування метамізолом слід відмінити та ні в якому разі не розпочинати його повторно (див. розділ «Протипоказання»).

БАРАЛГІН® 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 з'явитися 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 появи ознак агранулоцитозу лікування метамізолом слід негайно припинити, не чекаючи лабораторного підтвердження.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із хронічним алкоголізмом; пацієнтам літнього віку, оскільки це може призвести до підвищення частоти виникнення побічних реакцій, 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 БАРАЛГІН® пацієнтів із гематологічними захворюваннями або які мають їх в анамнезі, необхідно проводити оцінку співвідношення ризик/користь та контролювати гематологічний статус у ході лікування.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій нирок та з захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит).

При захворюваннях нирок та печінки режим дозування слід підбирати індивідуально через можливі побічні ефекти метамізолу на нирки та збільшення періоду напіввиведення метаболітів метамізолу при порушеннях функцій гепатоцитів.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із обструктивними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ахалазія, пілородуоденальний стеноз). Багаторазове застосування препарату БАРАЛГІН® у таких випадках може спричинити затримку виведення шлунково-кишкового вмісту та інтоксикацію.

Застосування препарату БАРАЛГІН® у пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, атонією кишечника, з запальними захворюваннями кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона, глаукомою, міастенією гравіс, захворюваннями серця (аритмії, ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність) потребує особливої обережності і контролю лікаря.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з інфарктом міокарда, з вираженою артеріальною гіпотензією, а також при лікуванні пацієнтів із систолічним артеріальним тиском нижчим, ніж 100 мм рт. ст.

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

- у пацієнтів із попередньою 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.

Для таких пацієнтів 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.

БАРАЛГІН® слід застосовувати тільки при проведенні ретельного контролю гемодинамічних параметрів у пацієнтів, у яких слід уникати зниження артеріального тиску в обов'язковому порядку, наприклад, тяжка ішемічна хвороба серця або значний стеноз судин головного мозку.

Ризик медикаментозного ураження печінки

Повідомляли про випадки гострого гепатиту, переважно гепатоцелюлярного характеру, у пацієнтів, які приймали метамізол натрію, прояви якого з'являлися у період від декількох днів до кількох місяців після початку лікування препаратом. Симптоми включали підвищення рівнів печінкових ферментів у сироватці крові, з жовтяницею або без неї, часто в контексті реакцій гіперчутливості до інших лікарських засобів (наприклад, висипів на шкірі, дискразії крові, лихоманки та еозинофілії) або у супроводі проявів аутоімунного гепатиту. Більшість пацієнтів одужали після відміни лікування метамізолом натрію; однак повідомлялося про окремі випадки прогресування захворювання до гострої печінкової недостатності, що вимагала трансплантації печінки.

Механізм розвитку ураження печінки, індукованого метамізолом натрію, чітко не з'ясований, але наявні дані свідчать про імуноталергічний механізм.

Пацієнтів слід проінструктувати щодо необхідності повідомити лікаря про виникнення симптомів, що вказують на ураження печінки. При підозрі на ураження печінки пацієнтам слід припинити прийом метамізолу натрію; у пацієнтів слід оцінити показники, які характеризують функціональний стан печінки.

У разі попереднього випадку ураження печінки, який стався під час лікування метамізолом натрію, якщо не було встановлено інших причин ураження печінки, не слід повторно застосовувати лікарські засоби, що містять метамізол натрію.

Якщо у пацієнта виникли симптоми, що можуть вказувати на ураження печінки, такі як нудота або блювання, підвищена температура, відчуття втоми, втрата апетиту, потемніння сечі, світлий кал, пожовтіння шкіри або білків очей, свербіж, висип або біль у верхній частині живота, йому необхідно припинити застосування лікарського засобу БАРАЛГІН® і звернутися до лікаря.

БАРАЛГІН® слід застосовувати тільки після суворої оцінки співвідношення користь/ризик і вжитих відповідних заходів обережності у пацієнтів із порушеннями функцій нирок або печінки.

Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування препарату у період вагітності протипоказано у зв'язку з відсутністю клінічних даних.

Годування груддю. Оскільки метаболіти метамізолу екскретуються з молоком матері, препарат не слід призначати у період годування груддю. Якщо неможливо уникнути застосування препарату, слід припинити годування груддю на період 48 годин з моменту введення препарату.

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

Активна речовина фенпіверинію бромід має холінолітичну дію і може спричинити запаморочення і порушення акомодатції. Метамізол здатний чинити несприятливий вплив на увагу і порушити швидкість реакції. Пацієнтів, які керують транспортними засобами або працюють з механізмами, слід попередити про можливі побічні дії препарату. Діяльність, що вимагає підвищеної уваги, слід припинити до зникнення побічних ефектів.

Спосіб застосування та дози.

БАРАЛГІН®, розчин для ін'єкцій, застосовувати тільки внутрішньом'язово!
Застосовувати тільки для короткочасного 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. У разі необхідності дозу повторити через 6-8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 6 мл розчину для ін'єкцій (еквівалентно 3 г метамізолу натрію). Тривалість лікування – 2-3 дні. Після досягнення терапевтичного ефекту можна перейти на лікування пероральними знеболювальними і спазмолітичними засобами. У разі відсутності терапевтичного ефекту лікування препаратом припинити.

Пацієнти віком від 65 років.

Зазвичай не потрібно зменшувати дозу. У пацієнтів із порушеннями функцій печінки і нирок,

пов'язаних із віком, необхідно зменшувати дозу, оскільки можливе збільшення періоду напіввиведення метаболітів метамізолу.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

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

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

У таких пацієнтів період напіввиведення активних метаболітів метамізолу сповільнюється. Для пацієнтів із порушеннями функцій печінки слід уникати застосування високих доз. При короточасному застосуванні немає необхідності зменшувати дози.

Немає достатнього досвіду тривалішого застосування у пацієнтів із порушеннями функцій нирок або печінки.

Діти.

Препарат не застосовувати для лікування дітей віком до 15 років.

Передозування.

Симптоми: переважають симптоми метамізолової інтоксикації у поєднанні з холінолітичними проявами. Найчастіше спостерігається токсико-алергічний синдром, гематотоксичність, шлунково-кишкові порушення, церебральні прояви, у тому числі гіпотермія, виражене зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття, задишка, шум у вухах, нудота, блювання, гастралгія, слабкість, олігурія, анурія, сонливість, марення, порушення свідомості, тахікардія, судомний синдром; можливий розвиток гострого агранулоцитозу, геморагічного синдрому, гострої ниркової і печінкової недостатності, паралічу дихальних м'язів.

Лікування: припинити застосування препарату і вжити заходів для його швидкого виведення з організму (форсований діурез, вливання водно-сольових розчинів, при необхідності гемодіаліз). Застосовувати симптоматичні засоби. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

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

З боку системи крові і лімфатичної системи: лейкопенія; агранулоцитоз, тромбоцитопенія, анемія (гемолітична анемія, апластична анемія). Ризик появи агранулоцитозу неможливо передбачити. Агранулоцитоз може виникнути і у пацієнтів, які застосовували метамізол у минулому без появи подібних побічних реакцій.

З боку імунної системи: анафілактичний шок, анафілактичні або анафілактоїдні реакції, особливо після парентерального застосування. Такі реакції можуть виникнути під час введення препарату або безпосередньо після припинення введення, але можуть з'явитися і через кілька годин. Зазвичай вони настають упродовж 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 у 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); Тому 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 тахіпное, тахікардією, холодними кінцівками, сильним зниженням 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 висипань; ангіоневротичний набряк, зменшення потовиділення. Повідомлялось про тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та (з невідомою частотою) індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS) при застосуванні метамізолу (див. розділ «Особливості застосування»)

У разі виникнення будь-якої шкірної реакції застосування метамізолу має бути негайно припинене.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль.

З боку органів чуття (зору): зорові порушення, порушення акомодатції.

З боку серцево-судинної системи: пальпітація, тахікардія, порушення серцевого ритму, ціаноз, артеріальна гіпотензія; 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 гіперпірексії.

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

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: медикаментозне ураження печінки, в тому числі гострий гепатит, жовтяниця, підвищення рівнів ферментів печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи: протейнурія, олігурія, анурія, поліурія, інтерстиціальний нефрит, забарвлення сечі у червоний колір; затримка сечі, утруднене сечовипускання, порушення функцій нирок.

З боку дихальної системи: бронхоспазм.

Загальні розлади і порушення у місці введення: при парентеральному застосуванні – астенія, біль у місці введення і місцеві реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Введення препарату разом з іншими лікарськими засобами в одному шприці неприпустимо.

Упаковка.

По 2 мл або 5 мл в ампулі.

По 5 ампул у блістері, по 1 або 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

СК Балкан Фармасьютікалс СРЛ/

SC Balkan Pharmaceuticals SRL.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

MD-2091, Республіка Молдова, муніципій Кишинів, м. Синжера, вул. Індустріальна, 7/А/

MD-2091, Republic of Moldova, Chisinau municipality, Singera, str. Industriala, 7/A.

Заявник.

АЛЕКСФАРМ ГМБХ ЛТД/

ALEXPHARM GMBH LTD

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Джон Принсес Стріт 13, 2-й поверх, Лондон, Англія W1G 0JR, Сполучене Королівство/

13 John Princes Street, 2nd Floor, London, England W1G 0JR, United Kingdom