

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАЛГІН ІС®

Склад:

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

1 таблетка містить метамізолу натрію моногідрату 300 мг, парацетамолу 200 мг, кофеїн-бензоату натрію 50 мг (у перерахунку на кофеїн 20 мг), фенобарбіталу 10 мг, кодеїну фосфату гемігідрату 9,5 мг (у перерахунку на кодеїну основу 7 мг);

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, желатин, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою. На одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства, на другій поверхні таблетки – риска.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики. Інші аналгетики та антипіретики. Піразолони. Метамізол натрію, комбінації з психолептиками.

Код АТХ N02B B72.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований лікарський засіб, який чинить знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію.

Метамізол натрію – похідна речовина піразолону, належить до нестероїдних протизапальних засобів. Має аналгетичні та антипіретичні властивості, чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру жовчних і сечовивідних шляхів, мускулатуру матки.

Парацетамол – ненаркотичний аналгетик, блокує циклооксигеназу (ЦОГ) переважно у центральній нервовій системі (ЦНС), впливає на центри болю та терморегуляції, чинить аналгетичну та жарознижувальну дію.

Кофеїн стимулює психомоторні центри головного мозку, чинить аналептичну дію, полегшує проникнення аналгетиків крізь гематоенцефалічний бар'єр, запобігає колапсу, збуджуючи судиноруховий центр, усуває седативні ефекти інших компонентів лікарського засобу.

Фенобарбітал у складі лікарського засобу чинить седативну, спазмолітичну та міорелаксуючу дію, потенціює активність аналгетичних компонентів.

Кодеїн – наркотичний аналгетичний засіб, ефекти якого подібні до ефектів морфіну, проте зі значно слабшою аналгетичною дією і більш м'яким седативним ефектом. Кодеїн є слабким аналгетиком центральної дії. Кодеїн чинить свою дію, взаємодіючи з μ -опіоїдними рецепторами, хоча він має з ними низьку спорідненість, знеболювальний ефект кодеїну обумовлений його перетворенням у морфін. Показано, що кодеїн, особливо у комбінації з іншими аналгетиками, такими як парацетамол, ефективний у лікуванні гострого ноцицептивного болю. Кодеїн зменшує збудливість кашльового центру. У невеликих дозах не спричиняє пригнічення дихального центру, не порушує функцію миготливого епітелію і не зменшує бронхіальну секрецію.

Фармакокінетика.

Метамізол натрію добре та швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). У стінках кишечника гідролізується з утворенням активного метаболіту; незмінений метамізол у крові відсутній. Зв'язок активного метаболіту з білками плазми крові – 50–60 %. Терапевтична дія розвивається через 20–40 хвилин після прийому внутрішньо та досягає максимуму через 2 години. Метаболізується у печінці, виводиться нирками.

Парацетамол швидко абсорбується у ШКТ, зв'язується з білками плазми. Період напіввиведення з плазми становить 1–4 години. Метаболізується у печінці з утворенням глюкуроніду та сульфату парацетамолу. Виводиться нирками головним чином у вигляді продуктів кон'югації, менш ніж 5 % екскретується у незміненому вигляді.

Кофеїн добре абсорбується вздовж усього кишечника. Метаболізується у печінці. Виводиться з сечею (10 % у незміненому вигляді).

Фенобарбітал повільно, але практично повністю абсорбується у ШКТ (80 %) та рівномірно розподіляється в органах і тканинах організму. Проникає крізь гістогематичні бар'єри та в грудне молоко. Добре проникає крізь плаценту. Фенобарбітал майже на 45 % зв'язується з білками плазми крові. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 1–2 години після прийому. Ефект настає протягом 30–60 хвилин. Метаболізується у печінці, індукує мікросомальні ферменти печінки. З організму виводиться повільно, що створює передумови для кумуляції фенобарбіталу. Період напіввиведення становить 2–4 доби. Виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів, до 25 % дози – у незміненому вигляді. Екскреція незміненого фенобарбіталу нирками залежить від рН сечі і може підвищуватися у лужному середовищі.

Кодеїн та його солі швидко абсорбуються у ШКТ. При застосуванні внутрішньо максимальна концентрація кодеїну у плазмі крові досягається протягом 1 години. Кодеїн завдяки своїй ліпофільності швидко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, накопичується у жировій тканині та меншою мірою – у тканинах з високим рівнем перфузії (легенях, печінці, нирках та селезінці). Період напіввиведення з плазми крові становить 3–4 години. Співвідношення сили аналгетичного ефекту при пероральному застосуванні / внутрішньом'язовому введенні становить приблизно 1 : 1,5. Метаболізується O- і N-деметилуванням у печінці з утворенням морфіну та норкодеїну. Кодеїн та його метаболіти екскретуються нирками, переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроною кислотою. Більшість продуктів екскреції виводиться з сечею

протягом 6 годин і до 86 % дози виводиться з організму протягом 24 годин. Близько 70 % дози виводиться у вигляді вільного кодеїну, 10 % – у вигляді вільного та кон'югованого морфіну і ще 10 % – у вигляді вільного або кон'югованого норкодеїну. Тільки сліди продуктів екскреції виявляються у фекаліях.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виражений больовий синдром різного генезу (біль у суглобах, м'язах, радикуліт, менструальний біль, невралгії, головний та зубний біль, мігрень). Застудні та пропасні стани, що супроводжуються больовими симптомами та запаленнями.

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

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; період після операції на жовчовивідних шляхах, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення; стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати чи при яких розвивається здуття живота; ризик паралітичної непрохідності кишечника, хронічний запор, виражені порушення функції нирок та/або печінки, вроджена гіпербілірубінемія (у тому числі синдром Жильбера), гострий панкреатит, цукровий діабет, гіпертиреоз, гостра респіраторна депресія, респіраторні захворювання із задишкою, обструктивним синдромом, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу); органічні захворювання серцево-судинної системи (у тому числі атеросклероз), декомпенсована серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму, підвищений артеріальний тиск, виражена артеріальна гіпотензія, схильність до спазму судин, тромбоз, тромбофлебіт, порушення функції кісткового мозку або захворювання системи кровотворення, інфекційна нейтропенія, цитостатична нейтропенія; агранулоцитоз, спричинений метамізолом, іншими піразолонами або піразолідинами, в анамнезі; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, порфірія, міастенія, глаукома, черепно-мозкові травми або стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на зіничну реакцію та інші вітальні реакції при оцінці неврологічного статусу); депресія, депресивні розлади зі схильністю хворого до суїцидальної поведінки, стани підвищеного збудження, порушення сну (у тому числі безсоння), епілепсія; алкогольна, наркотична, медикаментозна залежність (у тому числі в анамнезі); стан алкогольного сп'яніння.

Застосування лікарського засобу протипоказане, якщо є підозра на гостру хірургічну патологію у пацієнта, до встановлення діагнозу.

Застосування лікарського засобу протипоказане 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 супутньо з β -адреноблокаторами, трициклічними антидепресантами, інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з метамізолом натрію

Не слід застосовувати метамізол натрію одночасно з рентгеноконтрастними речовинами, колоїдними кровозамінниками та пеніциліном. Метамізол натрію посилює дію пероральних цукрознижувальних лікарських засобів, непрямих коагулянтів, глюкокортикостероїдів, індометацину, фенітоїну, ібупрофену шляхом витіснення їх зі зв'язку з білками крові. 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 послаблення їхнього терапевтичного ефекту. Таким чином, рекомендується бути обережними у разі одночасного застосування метамізолу натрію з іншими лікарськими засобами; клінічну відповідь та/або рівні лікарських засобів у плазмі крові слід контролювати у разі необхідності.

Метамізол натрію посилює седативну дію алкоголю. При одночасному застосуванні метамізолу натрію з діуретиками (фуросемід) можливе зниження діуретичного ефекту. Мієлотоксичні лікарські засоби спричиняють посилення гематотоксичності. Сарколізин, тіамазол, лікарські засоби, які пригнічують активність кісткового мозку (зокрема препарати золота), при застосуванні з метамізолом натрію збільшують ймовірність гематотоксичності, у тому числі розвитку лейкопенії. Метамізол натрію у високих дозах може спричинити збільшення концентрації метотрексату у плазмі крові та посилення його токсичних ефектів (насамперед на ШКТ і систему кровотворення). При супутньому застосуванні метамізолу натрію з іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ) потенціюється їх знеболювальна та жарознижувальна дія та збільшується ймовірність адитивних побічних ефектів. Побічні реакції, пов'язані із застосуванням метамізолу натрію, посилюються при одночасному застосуванні з іншими ненаркотичними аналгетиками, трициклічними антидепресантами, гормональними контрацептивами та алопуринолом. Застосування метамізолу натрію у комбінації з хлорпромазином або іншими похідними фенотіазину може призвести до розвитку вираженої гіпотермії. Знеболювальну дію метамізолу натрію посилюють седативні засоби, транквілізатори (діазепам, триметозин тощо). У разі одночасного застосування ефективність метамізолу натрію зменшують фенілбутазон, глутетимід, барбітурати та інші індуктори мікросомальних ферментів печінки, посилюють – кодеїн, блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, пропранолол.

Взаємодії, пов'язані з парацетамолом

Швидкість абсорбції парацетамолу може збільшуватися при застосуванні з метоклопрамідом або домперидоном і зменшуватися при застосуванні з холестираміном. Холестирамін не слід застосовувати протягом однієї години після прийому парацетамолу.

Лікарські засоби, які індукують мікросомальні ферменти, такі як протисудомні препарати та оральні стероїдні контрацептиви, можуть прискорювати метаболізм парацетамолу і спричиняти зниження концентрації парацетамолу в плазмі крові та збільшення швидкості його елімінації. Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу. Лікарські засоби, які стимулюють активність мікросомальних ферментів, зокрема барбітурати, та алкоголь можуть підвищувати гепатотоксичність парацетамолу, особливо у разі прийому токсичних доз. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив лікарських засобів на печінку. Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому.

Пробенецид інгібує зв'язування парацетамолу з глюкуроною кислотою, що призводить до зменшення кліренсу парацетамолу на 50 %, тому при одночасному застосуванні дозу парацетамолу слід знизити.

Парацетамол може знижувати біодоступність ламотриджину зі зменшенням його ефективності через індукцію метаболізму лікарського засобу в печінці.

При одночасному прийомі парацетамолу і зидовудину підвищується ризик розвитку нейтропенії.

Парацетамол може впливати на період напіввиведення хлорамфеніколу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована. При супутньому застосуванні парацетамолу з хлорамфеніколом не потрібно проводити рутинний моніторинг стану пацієнта, але слід враховувати цю потенційну взаємодію, особливо у пацієнтів, які недостатньо харчуються.

Рекомендується з обережністю призначати парацетамол одночасно з флуклоксациліном, оскільки такий прийом асоціюється з метаболічним ацидозом з високою аніонною різницею внаслідок піроглютамінової ацидемії, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може посилитися з підвищенням ризику кровотечі при довготривалому регулярному щоденному застосуванні з парацетамолом; періодичний прийом не виявляє значного ефекту.

Парацетамол знижує ефективність діуретиків.

Не застосовувати одночасно з алкоголем.

Взаємодії, пов'язані з кофеїном

У разі одночасного застосування кофеїну з:

- протисудомними лікарськими засобами [барбітуратами (у тому числі пентобарбіталом, примідоном), похідними гідантоїну (особливо фенітоїном)] – прискорення метаболізму та збільшення кліренсу кофеїну;
- флувоксаміном, мексилетином – підвищення концентрації кофеїну в плазмі крові;

- нікотинном – пришвидшення виведення кофеїну;
- кетоконазолом, дисульфірамом, ципрофлоксацином, норфлоксацином, еноксацином, піпемідиною кислотою – уповільнення виведення кофеїну та збільшення його концентрації в плазмі крові;
- метоксаленом – уповільнення виведення кофеїну з можливим посиленням його ефекту та розвитком токсичної дії;
- циметидином, гормональними контрацептивами, ізоніазидом – посилення дії кофеїну;
- β -адреноблокаторами – взаємне зниження терапевтичних ефектів лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання»);
- опіоїдними аналгетиками, анксиолітиками (у тому числі діазепамом), снодійними і седативними засобами – зниження ефекту лікарських засобів;
- ерготаміном – підвищення абсорбції ерготаміну з ШКТ;
- клозапіном – підвищення концентрації клозапіну в плазмі крові;
- препаратами кальцію – зниження абсорбції лікарських засобів;
- теофіліном та іншими похідними ксантинів – зниження кліренсу лікарських засобів, збільшення ризику адитивних фармакодинамічних і токсичних ефектів;
- препаратами літію – підвищення кліренсу літію (одночасне застосування не рекомендується);
- α - та β -адреноміметиками (у тому числі фенілпропаноламіном), психостимулюючими засобами, тиреотропними засобами, аналгетиками-антипіретиками – посилення ефекту лікарських засобів;
- серцевими глікозидами – посилення дії та підвищення токсичності серцевих глікозидів;
- інгібіторами МАО, фуразолідоном, прокарбазином і селегіліном – можливий розвиток небезпечних серцевих аритмій або вираженого підвищення артеріального тиску.

Кофеїн може посилювати тахікардіальний ефект деяких деконгестантів.

Кофеїн може впливати на ефекти ідроциламідів.

Кофеїн є антагоністом засобів для наркозу, транквілізаторів та інших лікарських засобів, які пригнічують ЦНС, конкурентним антагоністом препаратів аденозину.

Одночасне застосування з лікарським засобом Пенталгін ІС® інших лікарських засобів, які містять кофеїн, чи супутнє вживання кофеїновмісних напоїв може призвести до надмірної стимуляції ЦНС. Пацієнтам слід уникати надмірного вживання кави або чаю.

Взаємодії, пов'язані з фенобарбіталом

Фенобарбітал індукуює ферменти печінки і таким чином може прискорювати метаболізм деяких лікарських засобів, які метаболізуються за 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), гормональні (естрогени, прогестогени, кортикостероїди, тиреоїдні гормони), імуносупресивні (глюкокортикостероїди, циклоспорин, цитостатики), антиаритмічні, антигіпертензивні (β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів), пероральні цукрознижувальні лікарські засоби тощо]. Можливий вплив фенобарбіталу на концентрацію фенітоїну, карбамазепіну та клоназепаму в крові. Фенобарбітал може прискорювати метаболізм пероральних контрацептивів, що призводить до втрати їхнього ефекту. Фенобарбітал підвищує токсичність метотрексату. Фенобарбітал посилює дію анагетиків, анестетиків, нейролептиків, транквілізаторів. У разі супутнього застосування фенобарбіталу з іншими лікарськими засобами, які пригнічують ЦНС, можливе взаємне посилення дії (седативно-снодійного ефекту), що може супроводжуватися пригніченням дихання. Алкоголь посилює дію фенобарбіталу і може збільшувати його токсичність. Лікарські засоби, які мають властивості кислот (аскорбінова кислота, хлорид амонію), та препарати, що містять вальпроєву кислоту, посилюють дію барбітуратів. Стан пацієнтів, які одночасно отримують лікування вальпроатом та фенобарбіталом, слід контролювати на наявність ознак гіперамоніємії. У половині зареєстрованих випадків гіперамоніємія протікала безсимптомно і не обов'язково призводила до енцефалопатії. Інгібітори MAO (у тому числі фуразолідон, прокарбазин, селегілін) пролонгують ефект фенобарбіталу. Рифампіцин може знижувати ефект фенобарбіталу. При застосуванні у комбінації з препаратами золота збільшується ризик ураження нирок. При тривалому одночасному застосуванні з НПЗЗ існує ризик утворення виразки шлунка та кровотечі. Одночасне застосування фенобарбіталу разом із зидовудином посилює токсичність обох лікарських засобів.

Взаємодії, пов'язані з кодеїном

Повідомляли про випадки серотонінового синдрому (включаючи змінений психічний стан, розлади вегетативної нервової системи та нервово-м'язові порушення) у пацієнтів, які приймали опіоїди, особливо при одночасному застосуванні з іншими серотонінергічними лікарськими засобами (включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН), трициклічні антидепресанти, інгібітори MAO, див. розділ «Протипоказання»). Не слід застосовувати кодеїн у комбінації з інгібіторами MAO або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування. Застосування інгібіторів MAO у комбінації з петидином було пов'язане з тяжким збудженням/пригніченням ЦНС (включаючи артеріальну гіпертензію / артеріальну гіпотензію). Незважаючи на те, що такі явища не було задокументовано у разі застосування кодеїну, не виключено, що подібна взаємодія може відбутися (див. розділ «Особливості застосування»).

Кодеїн посилює ефекти депресантів ЦНС. При одночасному застосуванні кодеїну з алкоголем можливе посилення гіпотензивного, седативного ефектів алкоголю та його пригнічувального впливу на дихальну діяльність; з анестетиками (у тому числі натрію оксибутиратом), антигістамінними засобами із седативними властивостями – можливе посилення депресії ЦНС та/або пригнічення дихання, та/або посилення артеріальної гіпотензії; з нейролептиками (у тому числі фенотіазиновими транквілізаторами) – посилення седативного та гіпотензивного ефектів; з анксиолітиками, седативними і снодійними засобами – посилення седативного ефекту, підвищення ризику пригнічення дихання.

Застосування опіоїдів у комбінації із седативними лікарськими засобами, такими як бензодіазепіни або препарати 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 кодеїну у комбінації з антигіпертензивними засобами може посилити гіпотензивну дію.

Кодеїн уповільнює абсорбцію мексилетину, що призводить до зниження антиаритмічного ефекту останнього. При одночасному застосуванні кодеїну та хінідину аналгетична дія кодеїну, ймовірно, буде значно знижена через негативний вплив хінідину на його метаболізм.

При застосуванні кодеїну у великих дозах дія серцевих глікозидів (дигоксин та інші) може посилюватися.

При застосуванні кодеїну у комбінації із хлорамфеніколом можливе підвищення концентрації кодеїну у плазмі крові через інгібування його метаболізму; з ненаркотичними аналгетиками – посилення аналгетичної дії; із противиразковими лікарськими засобами – циметидин може пригнічувати метаболізм кодеїну, що призводить до підвищення концентрації останнього у плазмі крові.

При одночасному застосуванні кодеїну з протидіарейними засобами, антихолінергічними засобами (наприклад, атропіном) 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.

Кодеїн антагонізує дію цизаприду, метоклопраміду та домперидону на перистальтику ШКТ.

Слід уникати премедикації опіоїдами, оскільки вони знижують концентрацію ципрофлоксацину у плазмі крові.

При застосуванні з ритонавіром можливе підвищення концентрації опіоїдних аналгетиків (зокрема кодеїну) у плазмі крові.

Трициклічні антидепресанти можуть посилити пригнічувальні ефекти опіоїдних аналгетиків.

Застосування кодеїну у комбінації з опіоїдними антагоністами (наприклад, бупренорфіном, налоксоном, налтрексоном) може прискорити розвиток синдрому відміни.

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 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.

Агранулоцитоз

Лікування метамізолом може спричинити розвиток агранулоцитозу, зокрема з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Індукований метамізолом агранулоцитоз може розвинутиися навіть у пацієнтів, які раніше застосовували метамізол без ускладнень.

Агранулоцитоз, спричинений метамізолом, є ідіосинкратичною побічною реакцією.

Метамізоліндукований агранулоцитоз не є дозозалежним і може розвинутиися на будь-якому етапі лікування, навіть невдовзі після припинення лікування.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність припинити лікування метамізолом та негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи будь-яких симптомів, які вказують на розвиток агранулоцитозу, включаючи гарячку, озноб, біль у горлі та патологічні зміни слизової оболонки, що супроводжуються больовими відчуттями, особливо в ротовій порожнині, носі й горлі або в ділянці статевих органів чи анального отвору.

У разі застосування метамізолу для лікування гарячки деякі ранні симптоми агранулоцитозу можуть залишитися нерозпізнаними. Крім того, симптоми можуть бути замаскованими у пацієнтів, які отримують антибіотикотерапію.

У разі підозри на агранулоцитоз слід негайно провести клінічний аналіз крові (включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів) та припинити лікування на час очікування результатів лабораторних досліджень. Якщо діагноз підтверджено, лікування не слід поновлювати (див. розділ «Протипоказання»).

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 відомо про поодинокі випадки прогресування печінкової недостатності аж до виникнення необхідності трансплантації печінки.

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

Пацієнтів потрібно проінструктувати щодо необхідності повідомити лікаря про появу симптомів, що вказують на ураження печінки. Якщо є підозра на ураження печінки, пацієнтам слід припинити прийом метамізолу натрію; у пацієнтів потрібно оцінити показники функціонального стану печінки.

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. Якщо у пацієнта раніше вже виникало ураження печінки під час лікування метамізолом натрію і не було встановлено інших причин ураження печінки, не слід повторно застосовувати лікарські засоби, що містять метамізол натрію.

У пацієнтів із захворюваннями печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу. Ризик передозування лікарського засобу вищий у пацієнтів з нециротичним алкогольним ураженням печінки.

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

Відомо про випадки порушення функції печінки / печінкової недостатності у пацієнтів з дефіцитом глутатіону.

У пацієнтів зі зниженим рівнем глутатіону (зокрема з тяжкими інфекціями, такими як сепсис) 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.

Повідомляли про випадки метаболічного ацидозу з високою аніонною різницею, який було спричинено піроглутаміновою ацидемією, у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням або іншими станами, асоційованими з дефіцитом глутатіону (наприклад, алкоголізм), які застосовували парацетамол у терапевтичних дозах протягом тривалого часу або отримували комбіноване лікування парацетамолом та флуклоксациліном. У разі підозри на метаболічний ацидоз з високою аніонною різницею внаслідок піроглутамінової ацидемії рекомендується негайно відмінити застосування парацетамолу та ретельно спостерігати за станом пацієнта. Контроль рівня 5-оксипроліну в сечі може бути корисним для виявлення піроглутамінової ацидемії як основної причини метаболічного ацидозу з високою аніонною різницею у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Лікарський засіб слід з обережністю призначати пацієнтам з артритом легкої форми, які приймають анагетиків кожен день, та пацієнтам, які застосовують варфарин або подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект.

Застосування лікарського засобу під час гострого нападу астми протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). У хворих на atopічну бронхіальну астму і поліноз існує підвищений ризик розвитку реакцій гіперчутливості. Лікарський засіб слід приймати з обережністю при підвищеній чутливості до анагетиків та НПЗЗ, у разі наявності алергічних захворювань, у тому числі в анамнезі (у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку анафілактичного шоку у цієї категорії пацієнтів).

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 тому числі гіпотиреозі, див. розділ «Протипоказання»), захворюваннях сечовивідних шляхів, при гіперкінезах, хронічних інфекціях дихальних шляхів, при пневмонії, порушеннях дихальної функції, гострій інтоксикації лікарськими засобами, при лікуванні цитостатичними лікарськими засобами (тільки під контролем лікаря). Потрібно знизити дозу лікарського засобу ослабленим пацієнтам, пацієнтам з артеріальною гіпотензією (див. розділ «Протипоказання»), гіпертрофією передміхурової залози, гіпофункцією/недостатністю надниркових залоз (наприклад, хворобою Аддісона), запальними захворюваннями кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона (кодеїн знижує перистальтику, підвищує тонус і сегментацію кишечника та може підвищувати тиск у товстій кишці) (див. розділ «Протипоказання»), зі стриктурою уретри, судомними станами, пацієнтам у шоківому стані. Слід знизити дозу лікарського засобу для пацієнтів із нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Потрібно з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит,

гломерулонефрит), пацієнтам, які нещодавно перенесли хірургічні втручання на кишечнику (через можливе зниження моторики ШКТ) або сечовивідних шляхах (такі пацієнти більш схильні до затримки сечовипускання, спричиненої безпосередньо спазмом уретрального сфінктера та запором внаслідок застосування кодеїну). Слід з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам з феохромоцитомою (опіоїди можуть стимулювати вивільнення катехоламінів шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну). Пацієнтам із захворюваннями жовчовивідних шляхів (зокрема жовчнокам'яною хворобою) слід уникати застосування опіоїдних аналгетиків або застосовувати їх у комбінації зі спазмолітиками.

Лікарський засіб потрібно призначати з обережністю пацієнтам, стан яких може погіршитися внаслідок прийому опіоїдів, та пацієнтам, які приймають депресанти ЦНС.

Ризик розвитку серотонінового синдрому

Повідомляли про випадки серотонінового синдрому у пацієнтів, які приймали опіоїди, особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, включаючи СИЗС, ІЗЗСН, трициклічні антидепресанти, інгібітори MAO (див. розділ «Протипоказання»). Якщо супутнє лікування опіоїдами є клінічно обґрунтованим, рекомендується проводити відповідне медичне спостереження за станом пацієнта. Застосування петидину і можливо інших опіоїдних аналгетиків пацієнтам, які приймають інгібітори MAO, може бути пов'язане з дуже важкими реакціями, іноді з летальним наслідком. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають інгібітори MAO, є життєво необхідним, слід припинити застосування інгібіторів MAO за 2 тижні до початку лікування кодеїном (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Супутнє застосування кодеїну і седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або препарати 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.

Метаболізм за участю CYP2D6

Кодеїн перетворюється у 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. 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 у сироватці крові, ніж очікувалося. Загальні симптоми опіоїдної токсичності: сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, звужені зіниці, нудота, блювання, запор, відсутність апетиту. У тяжких випадках можливі симптоми циркуляторної та дихальної депресії, які можуть бути

небезпечними і дуже рідко летальними.

Дані про поширеність надшвидких метаболізаторів за участю CYP2D6 в різних популяціях наведено 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

Повідомляли про те, що застосування кодеїну дітям після тонзилектомії та/або аденоїдектомії задля запобігання виникненню обструктивного апное під час сну зрідка призводило до життєво небезпечних несприятливих подій, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Протипоказання»). Всі діти отримували дози кодеїну у відповідному діапазоні доз. Однак є докази того, що ці діти були або надшвидкими, або екстенсивними метаболізаторами кодеїну.

Діти зі скомпрометованою дихальною функцією

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

Тяжкі шкірні побічні реакції

Під час лікування фенобарбіталом було зареєстровано випадки розвитку небезпечних для життя шкірних реакцій, зокрема синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу (синдром Лаелла). При лікуванні метамізолом натрію реєстрували тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та індуковану лікарським засобом реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку. Перед початком терапії лікарським засобом Пенталгін ІС® пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій. Під час лікування необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів щодо появи цих характерних симптомів. Ризик розвитку синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу є найбільшим у перші тижні лікування. У разі появи симптомів, що вказують на тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, прогресуючі шкірні висипи, часто з пухирями, та ураження слизової оболонки), слід негайно припинити прийом лікарського засобу і надалі ні в якому разі не застосовувати лікарські засоби, які містять метамізол натрію або фенобарбітал (див. розділ «Протипоказання»). Рання діагностика та негайне припинення застосування лікарського засобу, який міг спричинити симптоми синдрому Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, 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. У пацієнтів, які можуть мати фізичну залежність, припинення лікування слід проводити поступово, щоб уникнути прискорення розвитку симптомів синдрому відміни.

При тривалому застосуванні кофеїну можливий розвиток психологічної залежності.

Регулярне чи тривале застосування кофеїну може призвести до розвитку психологічної та фізичної залежності. Кофеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зловживанням психоактивними речовинами (у тому числі в анамнезі) або психічними захворюваннями (див. розділ «Протипоказання»). Неправильне застосування кофеїну може призвести до передозування та/або летального наслідку (див. розділ «Передозування»). Опіоїдні аналгетики знижують слиновиділення, що може спричинити розвиток карієсу та кандидамікозу слизової оболонки ротової порожнини.

Застосування лікарського засобу може впливати на результати аналізів допінг-контролю у спортсменів, на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози. Застосування кофеїну може стати причиною хибного підвищення рівня сечової кислоти у крові, що визначається методом Bittner. Кофеїн може підвищувати рівні 5-гідроксиіндолоцтової кислоти, ванілілмигдалевої кислоти та катехоламінів у сечі, що може призвести до хибнопозитивних результатів діагностики феохромоцитом та нейроblastом.

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

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»).

Не слід застосовувати лікарський засіб довше встановленого терміну без консультації з лікарем. При застосуванні лікарського засобу більше 3 днів необхідно контролювати показники функції печінки і нирок.

При тривалому застосуванні, а також при застосуванні лікарського засобу у дозах, які значно перевищують рекомендовані терапевтичні дози, можливе посилення проявів побічних реакцій.

Якщо симптоми зберігаються довше 3 днів або, навпаки, стан здоров'я погіршується (виникає гарячка чи ознаки вторинної інфекції), або з'являються небажані явища, необхідно призупинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря щодо його подальшого застосування.

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

Під час лікування препаратом заборонено вживати алкогольні напої.

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується надмірне вживання напоїв, що містять кофеїн (у тому числі чаю, кави), оскільки це може спричинити посилення побічних

ефектів кофеїну, таких як запаморочення, підвищена збудливість, безсоння, неспокій, почуття тривоги, роздратованість, головний біль, порушення з боку ШКТ, тахікардія.

Тривале застосування будь-якого знеболювального препарату для лікування головного болю може призвести до посилення головного болю. Пацієнтів слід проінформувати, 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 препаратів від головного болю (або через регулярне застосування цих засобів).

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Застосування лікарського засобу у період вагітності протипоказане.

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

Барбітурати збільшують ймовірність розвитку патології плода. При застосуванні фенобарбіталу у III триместрі вагітності можливе виникнення фізичної залежності у плода, що призводить до появи синдрому відміни у новонародженого, який проявляється судомою, збудженістю, порушенням згортання крові. Застосування фенобарбіталу під час пологів може призвести до пригнічення дихання у новонародженого.

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

Період годування груддю

Застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

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

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

При застосуванні у звичайних терапевтичних дозах кодеїн і його активний метаболіт можуть бути присутніми у 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 може встановлюватися більш високий рівень морфіну, у дуже рідкісних випадках це може спричинити потенційно летальні симптоми опіїдної токсичності у немовляти.

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

Під час лікування препаратом слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через можливість виникнення таких ефектів, як сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, галюцинації, розлади зору або судоми. Опіїдні аналгетики посилюють ефекти алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід приймати внутрішньо.

Рекомендована доза для дорослих і дітей віком від 12 років – 1 таблетка 1–3 рази на добу. Максимальна разова доза – 2 таблетки, добова – 3 таблетки.

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.

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

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

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

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

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

Передозування.

При перших симптомах передозування слід негайно звернутися за медичною допомогою.

Передозування метамізолу натрію

Симптоми: шум у вухах, сонливість, судомний синдром, марення, порушення свідомості, слабкість, гіпотермія, виражене зниження артеріального тиску, тахікардія, відчуття серцебиття, геморагічний синдром, гостра ниркова недостатність, олігурія, анурія, дисфагія, нудота, блювання, гастралгія/гастрит, печінкова недостатність, параліч дихальних м'язів, задишка.

Лікування: індукція блювання, промивання шлунка, застосування сольових проносних засобів, ентеросорбентів, проведення форсованого діурезу, симптоматичної терапії, спрямованої на підтримку життєво важливих функцій. У тяжких випадках можливий гемодіаліз, гемоперфузія, перитонеальний діаліз. У разі розвитку судомного синдрому слід вводити внутрішньовенно діазепам і швидкодіючі барбітурати.

Передозування парацетамолу

У разі застосування лікарського засобу 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. Прийом понад 12 г парацетамолу або понад 150 мг парацетамолу на кілограм маси тіла (залежно від того, яке числове значення кількості парацетамолу є меншим) може призвести до тяжкого ураження печінки. Розвиток ураження печінки, про яке свідчить підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові, клінічно може проявлятися через 8–36 годин після прийому надмірної дози парацетамолу. Біохімічні маркери ураження печінки досягають своїх максимальних значень тільки через 3–4 доби після передозування, клінічні симптоми ураження печінки максимально проявляються через 4–6 діб після передозування. Прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки у пацієнтів з факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробією або інших лікарських засобів, які індукують ферменти печінки; регулярне вживання надмірної кількості алкоголю; недостатність глутатіонової системи, наприклад, розлади харчової поведінки, кістозний фіброз, ВІЛ-інфекція, голодування, муковісцидоз, кахексія).

Симптоми передозування парацетамолу в перші 24 години: блідість, нудота, блювання, втрата апетиту, абдомінальний біль. 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. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати до енцефалопатії, крововиливів, гіпоглікемії, коми та летального наслідку. Гостра ниркова недостатність з гострим некрозом каналців може проявлятися сильним болем у попереку, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Повідомляли про серцеву аритмію та панкреатит.

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

Лікування. У разі передозування необхідна швидка медична допомога! Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування. Симптоми можуть бути обмежені нудотою і блюванням та можуть не відображати тяжкості передозування та ризику ураження органів. Концентрацію парацетамолу в плазмі крові слід вимірювати через 4 години після прийому лікарського засобу або пізніше (більш ранні концентрації є недостовірними). Ефективним є внутрішньовенне введення N-ацетилцистеїну протягом 8 годин після прийому надмірної дози парацетамолу. Ефективність антидоту після цього часу різко знижується, проте подальше застосування N-ацетилцистеїну аж до 24-ї години після передозування, а можливо і довше, може бути певною мірою ефективним. При відсутності блювання ефективним може бути пероральне застосування метіоніну протягом 10–12 годин після передозування. Може бути доцільним лікування активованим вугіллям у межах 1 години після прийому надмірної дози парацетамолу. Недостатньо доказів щодо ефективності промивання шлунка у разі передозування, зумовленого тільки парацетамолом.

Передозування кофеїну

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

Симптоми. Передозування кофеїну може спричинити такі стани, як головний біль, запаморочення, емоційне збудження, неспокій, нервозність, дратівливість, ажитація, почуття тривоги, психомоторне збудження, незв'язність думок і мовлення, сплутаність свідомості, делірій, безсоння, підвищена тактильна або больова чутливість, тремор, м'язові посмикування, судомні напади (при гострому передозуванні – тоніко-клонічні судоми), дзвін у вухах, гарячка, прискорене дихання, почервоніння обличчя, припливи, аритмія, тахікардія, екстрасистолія, нудота, блювання, іноді з домішками крові; біль в епігастральній ділянці, гастроінтестинальні порушення, збільшення частоти сечовипускання, збільшення діурезу, зневоднення.

Лікування. При передозуванні кофеїну необхідно промити шлунок. Застосування активованого вугілля може бути ефективним при його прийомі протягом 1 години після передозування, проте можливість застосування активованого вугілля можна розглядати у межах 4 годин після прийому надмірної дози кофеїну. Слід підтримувати вентиляцію легенів, баланс рідини та солей, можливий гемодіаліз; при судомних нападах – вводити внутрішньовенно діазепам, фенобарбітал або фенітоїн. Специфічного антидоту немає, проте як підтримувальний захід можна застосувати антагоністи β-адренорецепторів для зниження кардіотоксичних ефектів.

Передозування фенобарбіталу

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

Симптоми гострого тяжкого отруєння барбітуратами: пригнічення ЦНС, аж до глибокої коми, що супроводжується тканинною гіпоксією; поверхнєве дихання, спочатку прискорене,

потім сповільнене дихання; пригнічення дихання, аж до його зупинки; пригнічення серцево-судинної діяльності, включаючи порушення серцевого ритму, зниження артеріального тиску, аж до колаптоїдного стану; зниження температури тіла, зменшення діурезу, прискорене серцебиття або брадикардія, послаблення або відсутність рефлексів, ністагм, головний біль, атаксія, нудота, слабкість.

Якщо не лікувати отруєння, можливий летальний наслідок через судинну недостатність, дихальний параліч або набряк легенів.

Лікування: терапія симптоматична (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 фенobarбіталу 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. Першими проявами передозування кодеїну є нудота та блювання. Клінічною тріадою передозування опіоїдів вважається кома, точкові зіниці (міоз) та респіраторна депресія з подальшим розширенням зіниць при розвитку гіпоксії. Гостра респіраторна депресія може спричинити ціаноз, уповільнене чи утруднене дихання, сонливість, атаксію, рідше – набряк легенів. Інші симптоми передозування опіоїдів: апное, задишка, гіпотермія, судоми (особливо у дітей), сплутаність свідомості, сильне запаморочення, виражена сонливість; нервозність, неспокій, емоційне збудження, галюцинації, артеріальна гіпотензія та тахікардія (можливі, але мало ймовірні); брадикардія, недостатність кровообігу, колапс, затримка сечовиділення, виражена слабкість. Можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну. При передозуванні опіоїдів повідомляли про випадки розвитку рабдоміолізу, який прогресував до ниркової недостатності. Передозування посилюється при одночасному прийомі алкоголю та психотропних засобів. Тяжка депресія ЦНС, зокрема пригнічення дихання, може розвинутися у разі супутнього застосування з кодеїном інших засобів із седативною дією (у тому числі алкоголю) чи значного перевищення дози.

Лікування. Терапія при передозуванні кодеїну включає загальні симптоматичні та підтримувальні заходи, у тому числі заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів та моніторинг життєво важливих функцій організму до стабілізації стану пацієнта. 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 на кілограм маси тіла. Слід застосувати налоксон у разі розвитку коми або пригнічення дихання. Налоксон є конкуруючим антагоністом та має короткий період напіввиведення, тому може бути необхідним повторне застосування великих доз для пацієнтів із тяжким отруєнням. Потрібно спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше 4 годин після введення налоксону або 8 годин у випадках застосування препарату налоксону з пролонгованою дією.

Побічні реакції.

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

Психічні розлади: когнітивні порушення, зниження концентрації уваги, галюцинації, кошмарні сновидіння, підвищена збудливість, психомоторне збудження і порушення орієнтації, почуття страху, стан неспокою, дратівливість, нервозність, почуття тривоги, раптові зміни настрою, ейфорія, дисфорія, депресія, сплутаність свідомості, медикаментозна залежність (при тривалому застосуванні високих доз), розвиток толерантності.

З боку нервової системи: підвищення внутрішньочерепного тиску, головний біль, посилення головного болю (при тривалому застосуванні), запаморочення, посилення рефлексів, порушення координації рухів, атаксія, тремор, судомні напади (особливо у дітей), гіперкінез (у дітей), уповільненість реакцій, слабкість, астенія, сонливість, безсоння, парестезія.

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

З боку органу слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, фотосенсибілізація, почервоніння обличчя, гіперемія шкіри, ексfolіативний дерматит, реакції гіперчутливості, такі як висип (зазвичай генералізований висип; еритематозний висип, макулопапульозний висип, який розглядають як симптом синдрому гіперчутливості, пов'язаний з пероральним застосуванням кодеїну; кропив'янка), свербіж, підвищена пітливість, пурпура, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк; тяжкі шкірні реакції: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), медикаментозний дерматит, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, індукована лікарським засобом реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

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

З боку серцево-судинної системи: відчуття тиснення у грудях, біль у ділянці серця, ортостатична гіпотензія, зниження артеріального тиску, колапс, підвищення артеріального тиску, аритмія, тахікардія, брадикардія, екстрасистолія, пальпітація, гіперемія шкіри обличчя, набряки.

З боку системи крові та лімфатичної системи: збільшення лімфатичних вузлів, панцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія (при тривалому застосуванні), нейтропенія, лейкоцитоз, агранулоцитоз, лімфоцитоз, тромбоцитопенія, анемія, гемолітична анемія, мегалобластна анемія, сульфгемоглобінемія, метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, біль у ділянці серця), кровотечі, синці. Пацієнтам слід припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря, якщо виникли ознаки або симптоми незрозумілої чи надмірної кровотечі з порізів і ран, у разі появи численних чи глибоких синців.

З боку імунної системи: анафілаксія, анафілактичний шок, спленомегалія і лімфаденопатія.

З боку сечовидільної системи: ниркова коліка, спазм сечовивідних шляхів, утруднене сечовипускання, затримка сечовипускання, олігурія, дизурія, антидіуретичний ефект, збільшення частоти сечовипускання, асептична піурія, підвищення кліренсу креатиніну, збільшення екскреції натрію та кальцію, забарвлення сечі у червоний колір; зазвичай у пацієнтів із порушеннями функцій нирок та/або при застосуванні надмірних доз – анурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит.

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

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

Розлади метаболізму та порушення харчування: анорексія; частота невідома (неможливо оцінити частоту за наявними даними) – метаболічний ацидоз з високою аніонною різницею.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, печія, відчуття тяжкості або біль в епігастрії, дискомфорт і біль у животі, нудота, блювання, діарея або запор, диспепсія, спазми шлунка, гострий панкреатит у пацієнтів з холецистектомією в анамнезі, загострення виразкової хвороби, розвиток паралітичної кишкової непрохідності.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, печінкова недостатність, некроз печінки, гепатит, жовтяниця, спазм жовчовивідних шляхів, підвищення активності печінкових ферментів, як правило без розвитку жовтяниці; медикаментозне ураження печінки, включаючи гострий гепатит, жовтяницю, підвищення рівнів печінкових ферментів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: закладеність носа, бронхоспазм (у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших НПЗЗ), тахіпное, задишка, утруднене дихання, пригнічення дихання (при застосуванні великих доз лікарського засобу).

Загальні порушення: відчуття нездужання, підвищена втомлюваність, зниження температури тіла, гарячка.

Опис окремих побічних реакцій

Метаболічний ацидоз з високою аніонною різницею

Випадки метаболічного ацидозу з високою аніонною різницею, який було спричинено піроглутаміновою ацидемією, спостерігали у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутамінова ацидемія може бути спричинена низьким рівнем глутатіону у цих пацієнтів.

Якщо застосування лікарського засобу Пенталгін ІС® у рекомендованих дозах поєднується зі споживанням продуктів, які містять кофеїн, надмірна кількість кофеїну, що потрапляє до організму, збільшує ймовірність розвитку побічних ефектів, пов'язаних із кофеїном, таких як безсоння, неспокій, почуття тривоги, дратівливість, головний біль, розлади з боку ШКТ, пальпітація.

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

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

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

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

Тривале застосування препарату для лікування головного болю може призвести до його посилення (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

Синдром відміни

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

У разі різкого припинення застосування фенобарбіталу зазвичай може виникати синдром відміни, який супроводжується кошмарними сновидіннями, нервозністю.

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

У разі появи будь-яких побічних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.

-

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.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

По 10 таблеток у блістері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.