

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ПЕНТАЛГІН ІС®

#### **Склад:**

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

1 таблетка містить метамізолу натрію 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 є похідним піразолону, належить до нестероїдних протизапальних засобів. Має аналгетичні та антипіретичні властивості, чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру жовчних і сечовивідних шляхів, мускулатуру матки. Терапевтична дія розвивається через 20–40 хвилин після прийому внутрішньо та досягає максимуму через 2 години.

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

Кофеїн стимулює психомоторні центри головного мозку, чинить аналептичну дію, полегшує проникнення аналгетиків крізь гематоенцефалічний бар'єр і запобігає колапсам, 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  $\mu$ -опіїдними 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 всмоктується у травному тракті. У стінках кишечника гідролізується з утворенням активного метаболіту; незмінений метамізол у крові відсутній. Зв'язок активного метаболіту з білками плазми крові – 50–60 %. Метаболізується у печінці, виводиться нирками.

Парацетамол швидко всмоктується у травному тракті, 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 всмоктується з травного тракту (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 підвищуватись у лужному середовищі.

Кодеїн та його солі швидко всмоктуються з травного тракту. 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 О- і N-деметилуванням у печінці з утворенням морфіну та норкодеїну. Кодеїн та його метаболіти екскретуються нирками, переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроновою 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 помірною болу, який не полегшується іншими знеболювальними засобами, такими як парацетамол або ібупрофен (як монопрепаратами).

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до кодеїну або інших опіоїдних аналгетиків, до похідних піразолону або до будь-якого з компонентів лікарського засобу; період після операції на жовчовивідних шляхах, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота; ризик паралітичної непрохідності кишечника, виражені порушення функції нирок та/або печінки, вроджені гіпербілірубінемії (у т. ч. синдром Жильбера), гострий панкреатит, цукровий діабет, гостра респіраторна депресія, респіраторні захворювання із задишкою, обструктивним

синдромом, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу); органічні захворювання серцево-судинної системи, у т. ч. тяжкий атеросклероз; декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму, підвищений артеріальний тиск, виражена артеріальна гіпотензія, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, порфірія, гіпертиреоз, захворювання крові [зокрема агранулоцитоз, лейкопенія (у т. ч. цитостатична та інфекційна нейтропенія), тромбоцитопенія, виражена анемія (у т. ч. гемолітична)]; міастенія, глаукома, черепно-мозкові травми або стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на знижувальну реакцію та інші вітальні реакції при оцінці неврологічного статусу); депресія, депресивні розлади зі схильністю хворого до суїцидальної поведінки, стани підвищеного збудження, порушення сну, епілепсія, алкогольна, наркотична, медикаментозна залежність (у т. ч. в анамнезі), стан алкогольного сп'яніння; літній вік. Застосування лікарського засобу протипоказано, якщо є підозра на гостру хірургічну патологію у пацієнта, до встановлення діагнозу.

Застосування лікарського засобу протипоказано таким групам пацієнтів:

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

Не застосовувати супутньо з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів MAO.

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

Токсична дія *метамізолу натрію* посилюється при одночасному застосуванні з іншими ненаркотичними анагетиками, трициклічними антидепресантами, гормональними контрацептивами та алопуринолом. Сарколізин, тіамазол, лікарські засоби, що пригнічують активність кісткового мозку, у т. ч. препарати золота, при застосуванні з метамізолом натрію збільшують імовірність гематотоксичності, у т. ч. розвитку лейкопенії. Знеболювальну дію метамізолу натрію посилюють блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, пропранолол, кодеїн, седативні засоби, транквілізатори (діазепам, триметозин тощо), послабляють – фенілбутазон, глутетимід, барбітурати та інші індуктори мікросомальних ферментів печінки. Мієлотоксичні лікарські засоби спричиняють посилення гематотоксичності. Метамізол натрію підвищує активність пероральних гіпоглікемічних засобів, непрямих коагулянтів, глюкокортикостероїдів, індометацину, фенітоїну, ібупрофену шляхом витіснення їх зі зв'язку з білками крові. Метамізол натрію посилює седативну дію етанолу. При одночасному застосуванні з метамізолом натрію знижується концентрація циклоспорину у крові. При супутньому застосуванні метамізолу натрію з іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами потенціюється їх знеболювальна та жарознижувальна дія та збільшується імовірність адитивних небажаних побічних ефектів. Застосування у комбінації з похідними фенотіазину (у т. ч. з хлорпромазином) може призвести до розвитку вираженої гіпотермії. Необхідна обережність при одночасному застосуванні лікарського засобу з сульфаніламідними цукрознижувальними лікарськими засобами (посилюється гіпоглікемічна дія) та діуретиками (фуросемід). Метамізол натрію у високих дозах може спричинити збільшення концентрації метотрексату у плазмі крові та посилення його токсичних ефектів (насамперед на шлунково-кишкову систему і систему кровотворення). Не можна застосовувати метамізол натрію одночасно з рентгеноконтрастними речовинами, колоїдними кровозамінниками та пеніциліном.

Швидкість всмоктування *парацетамолу* може збільшуватися при застосуванні метоклопраміду та домперидону і зменшуватися при застосуванні холестираміну. Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу. Протисудомні лікарські засоби (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), які стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня його перетворення на гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив лікарських засобів на печінку. Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений при одночасному довготривалому регулярному щоденному застосуванні парацетамолу; при цьому підвищується ризик кровотечі; періодичний прийом не дає значного ефекту. Парацетамол знижує ефективність діуретиків. Не застосовувати одночасно з алкоголем.

*Кофеїн* посилює ефект (покрощує біодоступність) аналгетиків-антипіретиків, ерготаміну, потенціює ефекти похідних ксантину,  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноміметиків, психостимулюючих засобів. При одночасному застосуванні кофеїну з тиреотропними засобами підвищується тиреоїдний ефект. Інші лікарські засоби, дія яких може бути змінена при взаємодії з кофеїном: ідроциламід, мексилетин, ципрофлоксацин, еноксацин, піпемідинова кислота, флувоксамін, фенілпропаноламін, фенітоїн, клозапін, літій, теofilін, пентобарбітал, діазепам, метоксален. Кофеїн знижує ефект опіоїдних аналгетиків, анксиолітиків, снодійних і седативних засобів, є антагоністом засобів для наркозу та інших лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему, конкурентним антагоністом препаратів аденозину. Одночасне застосування кофеїну з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) може викликати небезпечний підйом артеріального тиску. Циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид посилюють дію кофеїну.

*Фенобарбітал* індукує ферменти печінки і, таким чином, може прискорювати метаболізм деяких лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами (включаючи парацетамол, саліцилати, непрямі антикоагулянти, серцеві глікозиди (дигітоксин), протимікробні (хлорамфенікол, доксициклін, метронідазол, рифампіцин), противірусні, протигрибкові (гризеофульвін, ітраконазол), протиепілептичні (протисудомні), психотропні (трициклічні антидепресанти, клоназепам), гормональні (естрогени, прогестогени, кортикостероїди, тиреоїдні гормони), імуносупресивні (глюкокортикостероїди, циклоспорин, цитостатики), антиаритмічні, антигіпертензивні ( $\beta$ -блокатори, блокатори кальцієвих каналів), пероральні цукрознижувальні препарати та інші лікарські засоби). Фенобарбітал може прискорювати метаболізм пероральних контрацептивів, що призводить до втрати їх ефекту. Фенобарбітал посилює дію аналгетиків, місцевих анестетиків та лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (засобів для наркозу, нейролептиків, транквілізаторів), алкоголю. Одночасне застосування фенобарбіталу з лікарськими засобами, що виявляють седативну дію, призводить до посилення седативно-снодійного ефекту та може супроводжуватись пригніченням дихання. Можливий вплив фенобарбіталу на концентрацію фенітоїну, карбамазепіну та клоназепаму в крові. Лікарські засоби, які мають властивості кислот (аскорбінова кислота, хлорид амонію), посилюють дію барбітуратів. Інгібітори MAO (у т. ч. фуразолідон, прокарбазін, селегін) пролонгують ефект фенобарбіталу. Рифампіцин може знижувати ефект фенобарбіталу. При застосуванні у комбінації з препаратами золота збільшується ризик ураження нирок. При тривалому одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами існує ризик утворення виразки шлунка та кровотечі. Одночасне застосування фенобарбіталу разом із зидовудином посилює токсичність обох лікарських засобів.

Не слід застосовувати *кофеїн* у комбінації з інгібіторами MAO або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування. Застосування інгібіторів MAO у комбінації з петицином було пов'язане з тяжким збудженням/пригніченням центральної нервової системи (ЦНС)

(включаючи артеріальну гіпертензію/гіпотензію). Незважаючи на те, що такі явища не були задокументовані у разі застосування кодеїну, не виключено, що подібна взаємодія може відбутися. Трициклічні антидепресанти можуть посилити пригнічувальні ефекти опіоїдних аналгетиків. При одночасному застосуванні кодеїну з алкоголем можливе посилення гіпотензивного, седативного ефектів алкоголю та пригнічувального впливу алкоголю на дихальну діяльність; з анестетиками, натрію оксибутиратом, антигістамінними засобами із седативними властивостями – можливе посилення депресії ЦНС та/або респіраторної депресії, та/або артеріальної гіпотензії; з нейролептиками – посилення седативного та гіпотензивного ефектів; з анксиолітиками, седативними і снодійними засобами – посилення седативного ефекту, підвищення ризику респіраторної депресії; з антигіпертензивними засобами – посилення гіпотензивної дії; з антиаритмічними засобами – кодеїн сповільнює всмоктування мексилетину, при одночасному застосуванні кодеїну та хінідину аналгетична дія кодеїну, імовірно, буде значно знижена через негативний вплив хінідину на його метаболізм; із хлорамфеніколом – 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 його концентрації у плазмі; з антидіарейними засобами, антихолінергетиками (наприклад атропіном) – ризик тяжкого запору, який може призвести до паралітичної кишкової непрохідності та/або до затримки сечі. Кодеїн антагонізує дію цизаприду, метоклопраміду та домперидону на шлунково-кишкову діяльність. Застосування кодеїну у комбінації з опіоїдними антагоністами (наприклад бупренорфіном, налоксоном, налтрексоном) може прискорити розвиток синдрому відміни. Слід уникати премедикації опіоїдами, оскільки вони знижують концентрацію ципрофлоксацину у плазмі крові. При застосуванні з ритонавіром можливе підвищення рівня опіоїдних аналгетиків (зокрема кодеїну) у плазмі крові. При застосуванні кодеїну у великих дозах дія серцевих глікозидів (дигоксин та інші) може посилюватися. Застосування опіоїдів може перешкоджати дослідженню евакуації вмісту шлунка, оскільки опіоїди затримують випорожнення шлунка, а також гепатобілярній 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.

Не застосовувати пацієнтам із підвищеною збудливістю, порушенням сну.

Пацієнтам з артритом легкої форми, які приймають аналгетики кожен день, та пацієнтам, які застосовують варфарин чи подібні лікарські засоби, які мають антикоагулянтний ефект, перед застосуванням лікарського засобу Пенталгін ІС® необхідно проконсультуватися з лікарем.

При захворюваннях печінки або нирок перед застосуванням лікарського засобу необхідно порадитися з лікарем (див. розділ «Протипоказання»). У пацієнтів з алкогольними нециротичними ураженнями печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

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

У пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як сепсис, які супроводжуються 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.

Застосування лікарського засобу під час гострого нападу астми протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). У хворих на atopічну бронхіальну астму і полінози існує підвищений ризик розвитку реакцій гіперчутливості. Лікарський засіб слід приймати з обережністю при підвищеній чутливості до аналгетиків та нестероїдних протизапальних засобів, пацієнтам з алергічними реакціями (у зв'язку з підвищеною небезпекою 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 т. ч. гіпотиреозі, див. розділ «Протипоказання»), захворюваннях сечовивідних шляхів, при гіперкінезах, хронічних інфекціях дихальних шляхів, при пневмонії, порушеннях дихальної функції, гострій інтоксикації лікарськими засобами, при лікуванні цитостатиками (тільки під контролем лікаря). Слід знизити дозу кодеїну 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 та сегментацію кишечника та може підвищувати тиск у товстій кишці) (див. розділ «Протипоказання»), зі стриктурою уретри, судомними станами, пацієнтам у шоківому стані. Слід знизити дозу кодеїну 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 при феохромоцитомі (опіюїди можуть стимулювати вивільнення катехоламіну шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну). Пацієнтам із захворюваннями жовчовивідних шляхів (зокрема жовчнокам'яною хворобою) слід уникати застосування опіюїдних аналгетиків або застосовувати їх у комбінації зі спазмолітиками.

Застосування петидину і можливо інших опіюїдних аналгетиків пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази (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»).

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.

#### 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 опіюїдної токсичності – навіть при застосуванні звичайних доз. У таких пацієнтів перетворення кодеїну у морфін швидко призводить до встановлення більш високих рівнів морфіну в сироватці крові, ніж очікувалося.

Загальні симптоми опіюїдної 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 в різних популяціях наведені нижче:

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

#### Післяопераційне застосування дітям

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

#### Діти зі скомпрометованою дихальною функцією

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

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

Ризик розвитку синдрому Стівенса – Джонсона або синдрому Лайєлла є найбільшим у перші тижні лікування.

Застосування лікарського засобу може впливати на результати аналізів допінг-контролю у спортсменів, на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози, сечової кислоти. У період лікування можливе забарвлення сечі у червоний колір (за рахунок виведення метаболіту метамізолу натрію), що не має клінічного значення.

Не слід застосовувати лікарський засіб довше встановленого терміну без консультації з лікарем. Не рекомендується регулярно тривале застосування лікарського засобу через мієлотоксичність метамізолу натрію. Не перевищувати зазначених доз. 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 морфологічний склад крові та показники функції печінки.

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

Під час лікування лікарським засобом заборонено вживати алкоголь.

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується надмірне вживання чаю та кави – це може призвести до збудження, порушення сну, тахікардії.

Якщо симптоми не зникають (зокрема, якщо головний біль стає постійним) або, навпаки, стан здоров'я погіршується, або з'являються небажані явища, необхідно призупинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря щодо подальшого застосування препарату.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Період вагітності

Застосування лікарського засобу у період вагітності протипоказане.

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.

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

#### Період годування груддю

Застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

При застосуванні у звичайних терапевтичних дозах кодеїн і його активний метаболіт можуть бути присутніми 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.

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

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

#### *Діти.*

Лікарський засіб показаний 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.***

*Симптоми передозування метамізолу натрію:* 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 гострого агранулоцитозу, 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. Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли парацетамол у дозі понад 150 мг/кг маси тіла. Прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки у пацієнтів з факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших лікарських засобів, які індукують ферменти печінки; регулярне вживання надмірних кількостей алкоголю; недостатність глутатіонової системи, наприклад розлади харчової поведінки, ВІЛ-інфекція, голодування, муковісцидоз, кахексія).

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

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

При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням або можуть не відобразити тяжкості передозування чи ризику ураження органів.

*Лікування.* Слід розглянути лікування активованим вугіллям, якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години. Концентрацію парацетамолу в плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Лікування N-ацетилцистеїном може бути застосовано протягом 24 годин після прийому парацетамолу, але максимальний захисний ефект настає при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту внутрішньовенно слід вводити N-ацетилцистеїн згідно з чинними рекомендаціями. При відсутності блювання може бути застосований метіонін перорально як відповідна альтернатива у віддалених районах поза лікарнею.

*Симптоми передозування кофеїну:* нервозність, неспокій, безсоння, збудження, дратівливість, стан афекту, почуття тривоги, запаморочення, тремор, м'язові посмикування, судоми, дзвін у вухах, почервоніння обличчя, гіпертермія, прискорене дихання, збільшення частоти сечовипускання, гастроінтестинальні порушення, біль в епігастрії, блювання, аритмії (у т. ч. тахікардія, екстрасистолія), психомоторне збудження. Клінічно важливі симптоми передозування кофеїном пов'язані також із ураженням печінки парацетамолом.

*Лікування.* При передозуванні кофеїну застосування антагоністів  $\beta$ -адренорецепторів може полегшити кардіотоксичний ефект.

*Симптоми передозування фенобарбіталу:* нудота, головний біль, атаксія, ністагм, слабкість, пригнічення дихання із ризиком його зупинки, пригнічення серцево-судинної діяльності, включаючи порушення ритму, зниження артеріального тиску, аж до колаптоїдного стану, уповільнення пульсу, гіпотермія, зменшення діурезу, пригнічення центральної нервової системи, аж до коми.

*Лікування:* промивання шлунка, проведення симптоматичної терапії (насамперед, моніторинг основних життєвих функцій організму (дихання, пульс, артеріальний тиск)).

*Передозування кодеїну.* Тяжка депресія центральної нервової системи, зокрема пригнічення дихання, може розвинутися у разі супутнього застосування інших засобів із седативною дією (у т. ч. алкоголю) або значного перевищення дози. Клінічною тріадою передозування опіоїдів вважається кома, точкові зіниці та респіраторна депресія (може спричинити ціаноз) 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, сповільнене або утруднене дихання, виражена слабкість. Можливе виникнення задишки, апное, колапсу, затримки сечовиділення; рідко – набряк легень; 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.

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.***

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

*З боку нервової системи:* підвищення внутрішньочерепного тиску, головний біль, запаморочення, порушення координації рухів, атаксія, тремор, судоми (особливо у дітей), гіперкінез (у дітей), сповільненість реакцій, слабкість, астения, сонливість, безсоння (у дітей, пацієнтів літнього віку), розвиток толерантності або залежності.

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

*З боку органів слуху та лабіринту:* вертиго.

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

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

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, гепатит (при неконтрольованому прийомі), спазм жовчовивідних шляхів, підвищення активності печінкових ферментів, як правило без розвитку жовтяниці.

*Розлади метаболізму та харчування:* анорексія.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* збільшення лімфатичних вузлів, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкоцитоз, лімфоцитоз, анемія (у т. ч. гемолітична анемія, мегалобластна анемія), сульфгемоглобінемія, метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, біль у ділянці серця), кровотечі, синці.

*З боку дихальної системи:* бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), утруднене дихання, задишка, пригнічення дихання (при застосуванні великих доз).

*З боку сечовидільної системи:* інтерстиціальний нефрит, спазм сечовивідних шляхів, утруднене сечовипускання, затримка сечі, олігурія, анурія, дизурія, антидіуретичний ефект, збільшення сечовипускання, забарвлення сечі у червоний колір, протеїнурія, підвищення кліренсу креатиніну, збільшення екскреції натрію та кальцію, асептична піурія.

*З боку репродуктивної системи:* статеві дисфункції, еректильна дисфункція, зменшення лібідо та потенції.

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

*З боку імунної системи:* анафілаксія, реакції гіперчутливості, у т. ч. шкірний свербіж, висип на шкірі та слизових оболонках (зазвичай генералізований висип, еритематозний, кропив'янка), макулопапульозний висип (розглядається як симптом синдрому гіперчутливості, пов'язаний з пероральним застосуванням кодеїну), ангіоневротичний набряк, мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса – Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), утруднене дихання, провокування бронхоспазму, задишки (зокрема тахіпное), гарячка, спленомегалія і лімфаденопатія, кон'юнктивіт.

*З боку шкіри та слизових оболонок:* фотосенсибілізація, почервоніння обличчя, ексфолювативний дерматит, алергічні реакції, такі як висип, кропив'янка, свербіж, підвищена пітливість, набряк обличчя.

*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.

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

Тривале застосування лікарського засобу для лікування головного болю може призводити до його посилення.

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, як правило, 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 та дратівливості після припинення лікування. Слід пам'ятати, що толерантність знижується швидко після припинення прийому кодеїну, тому повторне застосування раніше припустимої дози може виявитися летальним.

#### *Синдром відміни*

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

Раптове припинення лікування кодеїном може спричинити синдром відміни. Можливі симптоми: тремор, безсоння, стан неспокою, дратівливість, почуття 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.

**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.

#### **Дата останнього перегляду.**

05.02.19 р. (затверджено Наказом МОЗ України від 05.02.19 р. № 297).