

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.12.2019 № 2381
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2617/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАЛГІН-ФС
(PENTALGIN-PS)

Склад:

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

1 таблетка містить парацетамолу 300 мг, метамізолу натрію моногідрату (анальгін) 300 мг, кофеїну 50 мг, фенобарбіталу 10 мг, кодеїну фосфату гемігідрату у перерахунку на кодеїну фосфат 8 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, білого або жовтуватого-білого кольору, з плоскою поверхнею, круглої форми з фаскою, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики. Метамізол натрію у комбінації з психотропними препаратами. Код АТХ N02B B72.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат чинить аналгетичну, жарознижувальну, протизапальну, спазмолітичну, седативну дію. Препарат Пенталгін-ФС – комбінований препарат, який поєднує властивості активних компонентів.

Метамізол натрію та парацетамол – складові групи ненаркотичних аналгетиків, що чинять виражену протизапальну, жарознижувальну дію, мають аналгетичну активність.

Кодеїну фосфат посилює дію ненаркотичних аналгетиків (блокує опіатні рецептори, стимулює антиноцицептивну систему та змінює емоційне сприйняття болю).

Кофеїн спричиняє розширення кровоносних судин скелетних м'язів, головного мозку, серця, нирок; підвищує розумову та фізичну працездатність, сприяє усуненню втоми та сонливості; підвищує артеріальний тиск при артеріальній гіпотензії; збільшує проникність гістогематичних бар'єрів та підвищує біодоступність ненаркотичних аналгетиків, що сприяє посиленню терапевтичного ефекту.

Фенобарбітал чинить седативну дію.

Фармакокінетика.

Кінетику комбінованого препарату Пенталгін-ФС не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кодеїну або до інших опіюїдних 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 опіюїди 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 знічну 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 з 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 аналгетиками, 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 H₂-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.

Фармакокінетична індукція метаболічних ферментів:

Метамізол може індукувати метаболічні ферменти, включаючи CYP2B6 та CYP3A4.

Сумісне застосування метамізолу з бупропіоном, ефавіренцом, метадоном, вальпроатом, циклоспорином, такролімусом або сертраліном може спричинити зниження плазмової концентрації цих препаратів з потенційним зниженням клінічної ефективності. Тому рекомендується дотримуватися обережності при одночасному їх застосуванні з метамізолом; за необхідності слід контролювати клінічну відповідь та/або рівень препаратів.

При супутньому застосуванні метамізолу натрію з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) 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. Парацетамол може знижувати біодоступність ламотриджину з потенційним зниженням його ефекту у зв'язку з можливою індукцією його метаболізму в печінці. При одночасному прийомі парацетамолу та зидовудину підвищується ризик. Слід бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом цих препаратів асоціюється з підвищеним ризиком метаболічного ацидозу з високим аніонним дефіцитом, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Кофеїн посилює ефект (покращує біодоступність) аналгетиків-антипіретиків, ерготаміну, потенціює ефекти похідних ксантину, α - та β -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, теофілін, пентобарбітал, діазепам, метоксален. Кофеїн знижує ефект опіїодних аналгетиків, анксиолітиків, снодійних і седативних засобів, є антагоністом засобів для наркозу та інших лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), конкурентним антагоністом препаратів аденозину. Одночасне застосування кофеїну з інгібіторами MAO може спричинити 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), протівірусні, протигрибкові (гризеофульвін, ітраконазол), протиепілептичні (протисудомні), психотропні (трициклічні антидепресанти, клоназепам), гормональні (естрогени, прогестогени, кортикостероїди, тиреоїдні гормони), імуносупресивні (глюкокортикостероїди, циклоспорин, цитостатики), антиаритмічні, антигіпертензивні (β -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 ЦНС (засобів для наркозу, нейролептиків, транквілізаторів), алкоголю. Одночасне застосування фенобарбіталу з лікарськими засобами, що проявляють седативну дію, призводить до посилення седативно-снодійного ефекту та може супроводжуватися 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. Пацієнтів, які одночасно отримують лікування вальпроатами та фенобарбіталом, слід контролювати щодо наявності ознак гіперамоніємії. У половині зареєстрованих випадків зафіксовано безсимптомний перебіг гіперамоніємії, яка не обов'язково призводила до енцефалопатії. Інгібітори MAO (у т. ч. фуразолідон, прокарбазин, 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 НПЗЛЗ існує ризик утворення виразки шлунка та кровотечі. Одночасне застосування фенобарбіталу разом із зидовудином посилює токсичність обох лікарських засобів.

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/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; слід уникати премедикації опіоїдами, оскільки вони знижують концентрацію ципрофлоксацину у плазмі крові; із противиразковими лікарськими засобами – циметидин може пригнічувати метаболізм кодеїну, що призводить до підвищення його концентрації у плазмі; з антидіарейними засобами, антихолінергічними засобами (наприклад, з 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, із 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 одночасному застосуванні мексилетину з кодеїном уповільнюється абсорбція мексилетину.

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

Під час терапії лікарським засобом заборонено вживати алкоголь.

Нижче представлена інформація, що властива для діючих речовин лікарського засобу.

Метамізол

Тяжкі шкірні реакції

Тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та індуковану лікарськими засобами еозинofilію із системними симптомами (DRESS-синдром), що можуть загрожувати життю або бути летальними, реєструвались при лікуванні метамізолом.

Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми шкірних реакцій та уважно стежити за цими пацієнтами.

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

Не застосовувати лікарський засіб для зняття гострого болю у животі (до з'ясування причини). Оскільки метамізол натрію має протизапальні та знеболювальні властивості, він може маскувати ознаки інфекції, симптоми неінфекційних захворювань і ускладнень з больовим синдромом, що може ускладнювати їх діагностику.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам:

- літнього віку – може призвести до підвищення частоти побічних реакцій, особливо з боку травної системи;
- з наявними алергічними захворюваннями (в т. ч. з полінозом) або з попередньою історією цих захворювань – підвищується ризик алергічних реакцій;
- з порушеннями функції нирок, із захворюваннями нирок в анамнезі (пієлонефрит, гломерулонефрит);
- із запальними захворюваннями кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона;
- з вираженою артеріальною гіпотензією, серцево-судинною недостатністю;
- з алкоголізмом в анамнезі;
- які одночасно застосовують цитостатичні лікарські засоби (тільки під контролем лікаря).

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

Не рекомендується регулярне 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 необхідно контролювати морфологічний склад крові та показники функції печінки.

Медикаментозне ураження печінки

У пацієнтів, які застосовували метамізол, спостерігалися випадки медикаментозного ураження печінки, головним чином гепатоцелюлярного характеру, що виникали через кілька днів чи кілька місяців після початку лікування. Ознаки та симптоми захворювання включають підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові, з жовтяницею або без неї, часто на тлі реакцій гіперчутливості на інші лікарські засоби (наприклад, висип на

шкірі, дискразія крові, гарячка та еозинфілія), або супроводжуються ознаками аутоімунного гепатиту. У більшості пацієнтів стан нормалізувався після відміни терапії метамізолом. Однак повідомлялося про окремі випадки прогресування захворювання до гострої печінкової недостатності, що потребувала трансплантації печінки.

Механізм ураження печінки, спричиненого застосуванням метамізолу, чітко не з'ясований, хоча наявні дані свідчать про імуноалергічний механізм.

Пацієнтів слід повідомити про необхідність звернення до лікаря у разі виникнення симптомів, що свідчать про ураження печінки. В такому разі прийом метамізолу слід припинити та провести оцінку функції печінки.

Якщо виникають такі симптоми, як нудота та блювання, гарячка, відчуття втоми, втрата апетиту, забарвлення сечі у темний колір, забарвлення калу у світлий колір, пожовтіння шкіри або білка ока, свербіж, висипання або біль у верхній частині живота, застосування метамізолу слід припинити та обов'язково звернутися до лікаря. Метамізол не можна повторно застосовувати пацієнтам з епізодом ураження печінки, який було зафіксовано під час лікування метамізолом, якщо не було встановлено інших причин ураження печінки.

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

Фенобарбітал

При застосуванні фенобарбіталу було зареєстровано випадки розвитку небезпечних для життя шкірних реакцій, зокрема синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (синдрому Лаелла). Тому при появі характерних симптомів зазначених вище реакцій (наприклад, прогресивного шкірного висипу, часто з пухирями, та уражень слизової оболонки) застосування лікарського засобу слід припинити і надалі ні в якому разі не застосовувати лікарські засоби, що містять фенобарбітал. Ризик розвитку синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лаелла є найбільшим у перші тижні лікування. Рання діагностика та негайне припинення застосування лікарського засобу, який міг спричинити симптоми синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу, дають змогу досягти найкращих результатів у лікуванні.

Слід уникати тривалого застосування лікарського засобу у зв'язку з можливістю кумуляції фенобарбіталу та розвитку залежності. Для барбітуратів характерний синдром відміни.

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії ремісії, при порушеннях функції печінки та нирок (див. розділ «Протипоказання»), захворюваннях щитовидної залози (у т. ч. 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).

Парацетамол

При захворюваннях печінки або нирок перед застосуванням лікарського засобу необхідно порадитися з лікарем (див. розділ «Протипоказання»).

Слід враховувати, що в пацієнтів із захворюваннями печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Зафіксовано випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, які мали знижений рівень глутатіону, що може виникати при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі.

Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з високим аніонним

дефіцитом, особливо у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, сепсисом, у разі недоїдання та за наявності інших причин дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), а також якщо застосовуються максимальні добові дози парацетамолу. Рекомендується ретельний моніторинг, включаючи вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі.

У пацієнтів зі зниженням рівня глутатіону, при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене чи утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

Препарат може впливати на результати визначення вмісту в крові глюкози, сечової кислоти.

Кодеїн

Застосування лікарського засобу під час гострого нападу астми протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Кодеїн слід застосовувати з обережністю або зменшити дозу препарату при лікуванні астми та зниженні респіраторного резерву. Необхідно уникати застосування кодеїну під час гострого нападу астми (див. розділ «Протипоказання»). Кодеїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі зниженою функцією нирок або печінки, із захворюваннями жовчного міхура (зокрема жовчнокам'яною хворобою), із наявністю в анамнезі зловживання наркотиками, при порушеннях дихальної функції та астмі в анамнезі. Слід зменшити дозу кодеїну ослабленим пацієнтам, пацієнтам з артеріальною гіпотензією (див. розділ «Протипоказання»), гіпотиреозом, гіпертрофією передміхурової залози; гіпофункцією надниркових залоз (наприклад, із хворобою Аддісона); із 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, міастенією *gravis*. Слід зменшити дозу кодеїну для пацієнтів із нирковою недостатністю. 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 (опіоїди можуть стимулювати вивільнення катехоламіну шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну). У пацієнтів, які можуть мати фізичну залежність, припинення лікування слід проводити поступово, щоб уникнути прискорення розвитку симптомів синдрому відміни.

Метаболізм за участі CYP2D6

Кодеїн перетворюється на його активний метаболіт – морфін – у печінці з 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 з участю CYP2D6. Однак, якщо пацієнт має надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6, існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів – симптомів опіїдної токсичності – навіть при застосуванні звичайних доз. У таких пацієнтів перетворення кодеїну у морфін швидко призводить до встановлення більш високого рівня морфіну в сироватці крові, ніж очікувалося.

Загальні симптоми опіїдної 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 з 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, тяжкими серцевими або респіраторними захворюваннями, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мультитравмами або масштабними хірургічними втручаннями. Ці фактори можуть посилити симптоми токсичності морфіну.

Пацієнтам із захворюваннями жовчовивідних шляхів (зокрема із жовчнокам'яною хворобою) слід уникати застосування опіоїдних аналгетиків або застосовувати їх у комбінації зі спазмолітиками.

Застосування петидину і, можливо, інших опіоїдних аналгетиків пацієнтами, які приймають інгібітори MAO, може бути пов'язане з дуже тяжкими реакціями, іноді – з летальним наслідком. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають інгібітори MAO, є життєво необхідним, слід припинити застосування інгібіторів MAO за 14 днів до початку лікування кодеїном (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати застосування алкоголю під час лікування кодеїном.

У пацієнтів літнього віку метаболізм та елімінація кодеїну можуть відбуватися повільніше (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування кодеїну потребує регулярної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.

Кофеїн

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується надмірне вживання чаю, кави, інших тонізуючих напоїв, алкоголю, а також застосування лікарських засобів, що містять кофеїн.

У випадку тривалого застосування препарату можливий розвиток психічної залежності. Раптове припинення лікування призводить до посилення гальмування ЦНС (сонливість, депресія).

Дія препарату значною мірою залежить від типу нервової системи та може проявлятися як збудженням, так і гальмуванням вищої нервової діяльності.

Кофеїн може стати причиною хибного підвищення сечової кислоти у крові, що визначається методом Bittner.

Кофеїн може підвищувати рівень 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-HIAA), ванілілмигдалевої кислоти (VMA) та катехоламінів у сечі, що може призвести до хибнопозитивних результатів діагностики феохромоцитом та нейроblastом.

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

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.

Повідомляти 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.

Повідомляти про збільшення імовірності розвитку патології плода під час застосування барбітуратів. 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, тому малоймовірно, що це може чинити негативний вплив на немовля. Однак, якщо пацієнтка має надшвидкий метаболізм з 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 ЦНС дитини.

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

Під час терапії 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 посилюються опіоїдними аналгетиками.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Пенталгін-ФС приймати внутрішньо. Дорослим та дітям віком від 12 років при нетривалому больовому синдромі препарат Пенталгін-ФС застосовувати одноразово по 1 таблетці. При тривалому больовому синдромі (невралгії, артралгії, міалгії), при пропасних станах призначати по 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість терапії, як правило, не повинна перевищувати 5 діб при застосуванні як знеболювального засобу та 3 діб при застосуванні як жарознижувального засобу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки.

Діти.

Лікарський засіб показаний для 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 з 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 необхідно застосовувати гемодіаліз, гемоперфузію, перитонеальний діаліз. У разі розвитку судомного синдрому слід розглянути необхідність внутрішньовенного 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 ділянці 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 ЦНС 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 відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів.

Лікування. Слід розглянути лікування активованим вугіллям, якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години. Концентрацію парацетамолу у 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, екстрасистоля), психомоторне збудження. Клінічно важливі симптоми передозування кофеїном пов'язані також з ураженням печінки парацетамолом.

Лікування. При передозуванні кофеїну застосування антагоністів β -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 ЦНС аж до коми.

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

Передозування кодеїну. Тяжка депресія ЦНС, зокрема пригнічення дихання, може розвинути 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 подальшим 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 повідомляли 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 щонайменше 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, астенія, 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: гепатит, медикаментозне ураження печінки, включаючи гострий гепатит, жовтяницю, підвищення рівня печінкових ферментів (див. розділ «Особливості застосування»).

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 НПЗП, 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, утруднене дихання, провокування бронхоспазму, задишки (зокрема тахіпноє), гарячка, спленомегалія і лімфаденопатія, кон'юнктивіт.

З боку шкіри та слизових оболонок: фотосенсибілізація, почервоніння обличчя, ексфолюативний дерматит, алергічні реакції, такі як висип, кропив'янка, свербіж, підвищена пітливість, набряк обличчя, мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса–Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), індукована лікарськими засобами еозинофілія із 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.

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 і толерантності та до виникнення стану неспокою і 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.

При появі небажаних ефектів хворому слід порадитися з лікарем щодо подальшого застосування препарату.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333

Дата останнього перегляду. 24.05.2024