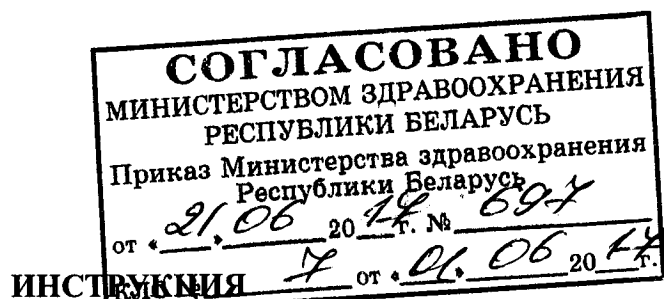


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ПИРАЛГИН

Торговое название: Пиралгин.

Международное непатентованное название: нет.

Форма выпуска: таблетки.

Описание: таблетки белого или почти белого, белого с желтым или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фаской и риской с одной стороны.

Состав: каждая таблетка содержит: *активные вещества* – метамизол натрия (анальгин) – 300 мг, напроксен – 100 мг, кофеин – 50 мг, фенобарбитал – 10 мг, кодеин – 8 мг;

вспомогательные вещества: магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк, картофельный крахмал.

Фармакотерапевтическая группа: Анальгетики. Другие анальгетики и антипиретики. Пиразолоны.

Код АТС: N02BB72.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат обладает анальгезирующим, жаропонижающим, противовоспалительным, спазмолитическим и седативным действием. Фармакологические эффекты комбинированного препарата обусловлены свойствами его активных ингредиентов.

Метамизол натрия и напроксен – нестероидные противовоспалительные средства, обладают жаропонижающим действием, анальгезирующей активностью. Кроме того, напроксен характеризуется выраженным противовоспалительным действием. Механизм действия метамизола натрия и напроксена связан с ингибированием фермента циклооксигеназы, что приводит к угнетению синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты.

Кодеин и кофеин усиливают анальгезирующее действие анальгетиков, входящих в состав препарата Пиралгин.

Кофеин блокирует центральные и периферические аденозиновые рецепторы. Способствует накоплению цАМФ и цГМФ за счет угнетения активности фосфодиэстераз, участвующих в их инактивации. В большей степени ингибирует фосфодиэстеразу цАМФ (не только в ЦНС, но и в сердце, гладкомышечных органах, жировой ткани, скелетных мышцах). Стабилизирует передачу в дофаминергических синапсах (психостимулирующие свойства), бета-адренергических синапсах гипоталамуса и продолговатого мозга (повышение тонуса сосудодвигательного центра), холинергических синапсах коры (активация корковых функций) и продолговатого мозга (возбуждение дыхательного центра), норадренергических синапсах (усиление физической активности, анорексия). Кофеин оказывает аналептическое действие, устраняет сонливость и чувство усталости, повышает физическую и умственную работоспособность, увеличивает проницаемость гистогематических барьеров, повышает артериальное давление при гипотензии.

Кодеин оказывает центральное противокашлевое действие (за счет подавления возбудимости кашлевого центра), а также анальгезирующее действие, обусловленное возбуждением опиатных рецепторов в различных отделах центральной нервной системы, приводящим к стимуляции антиноцицептивной системы и изменению эмоционального восприятия боли.

Фенобарбитал оказывает седативное, снотворное, спазмолитическое и миорелаксирующее действие.

Фармакокинетика

Компоненты препарата хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Метамизол натрия гидролизует в стенке кишечника с образованием активного метаболита, 4-метил-амино-антипирина, из которого в свою очередь образуется 4-формил-амино-антипирин и другие метаболиты. Уровень связывания активного метаболита с белками составляет 50-60 %. Метаболиты экскретируются через почки и с грудным молоком.

Биодоступность напроксена составляет 95 %. В терапевтических концентрациях напроксен связывается с белками плазмы более, чем на 99 %. Диффундирует в синовиальную жидкость, проникает через плаценту и в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Период полувыведения составляет 12-15 ч. Выводится с мочой (преимущественно в виде метаболита диметилнапроксена) и в небольших количествах (менее 5 %) – с калом.

Кофеин хорошо всасывается в кишечнике, период полувыведения составляет 5 ч (иногда – до 10 ч). Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, около 10 % - в неизмененном виде.

Кодеин незначительно связывается с белками плазмы. Подвергается биотрансформации в печени. Около 10 % кодеина преобразуется в морфин. Экскретируется почками (5-15 % - в неизмененном виде).

Биодоступность фенобарбитала составляет 80 %. Связывание с белками плазмы от низкого до умеренного. Метаболизируется в печени, главным образом при участии микросомальных ферментов. Основной метаболит фенобарбитала не обладает фармакологической активностью. Выводится почками (в том числе 20-25 % - в неизмененном виде).

У пациентов с нарушениями функции органов элиминации (печень, почки) выведение метаболитов препарата замедленно, что может потребовать корректировки дозы лекарственного средства.

Показания к применению

Кратковременное лечение острого болевого синдрома средней интенсивности различного генеза, не купирующегося приемом монокомпонентных препаратов.

Может быть применен для купирования боли в суставах, менструальной боли, невралгии, головной и зубной боли.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, обычно по 1 таблетке 1 - 3 раза в день. Максимальная суточная доза – 3 таблетки, прием 4 таблеток в сутки допустим только по рекомендации врача. Детям старше 12 лет – половину дозы для взрослых. Максимальная продолжительность непрерывного применения препарата – не более 3 суток.

Побочные эффекты могут быть минимизированы при применении наименьшей эффективной дозы за наиболее короткий промежуток времени, необходимый для купирования симптомов.

Особые категории пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек, пожилые пациенты: рекомендуется уменьшение дозировки.

Дети: не применять у детей до 12 лет.

Способ применения:

Таблетку принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Связанные с наличием метамизола натрия

Система крови и лимфатическая система

Редко – лейкопения;

Очень редко – агранулоцитоз, в том числе случаи с летальным исходом, тромбоцитопения, частота неизвестна – апластическая анемия, панцитопения, в том числе случаи с летальным исходом.

Эти реакции могут также возникнуть, даже если в предыдущих случаях применение метамизола проходило без осложнений. Есть отдельные сведения, согласно которым возможно повышение риска агранулоцитоза, если метамизол применяется более одной недели. Эта реакция не зависит от дозы и может возникнуть в любой момент во время лечения. Она проявляется высокой температурой, ознобом, болью в горле, затруднением глотания, а также воспалением слизистой рта, носа, горла, половых органов и/или анальной области. У пациентов, получающих антибиотики, эти признаки могут быть минимальными. Увеличение лимфатических узлов или селезенки является незначительным или отсутствует. Оседание эритроцитов значительно ускоряется, количество гранулоцитов значительно снижается или они отсутствуют полностью. Как правило, но не всегда, отмечаются нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов.

Для выздоровления решающее значение имеет немедленная отмена лекарственного средства. Поэтому настоятельно рекомендуется немедленно прекратить применение метамизола, не дожидаясь результатов лабораторных диагностических тестов, при неожиданном ухудшении общего состояния, при сохранении лихорадки или ее возобновлении, при болезненных изменениях слизистых оболочек, особенно в полости рта, носа и глотки.

При возникновении панцитопении лечение препаратом следует немедленно прекратить, показатели полного анализа крови необходимо контролировать до их нормализации.

Иммунная система

Редко – анафилактикоидные и анафилактические реакции*.

Очень редко – анальгетик-индуцированный астматический синдром.

У пациентов с анальгетик-индуцированным астматическим синдромом реакции непереносимости проявляются, как правило, в форме астматических приступов.

Частота неизвестна - анафилактический шок*.

*Эти реакции чаще могут возникать после парентерального введения, в основном, в течение первого часа после введения, могут быть серьезными и опасными для жизни, в некоторых случаях со смертельным исходом. Они могут возникнуть, даже если в предыдущих случаях применение метамизола проходило без осложнений.

Более легкие реакции проявляются, как правило, в виде реакций на коже и слизистых (например, зуд, жжение, покраснение, крапивница, отек), одышки и, редко, желудочно-кишечных расстройств.

Эти реакции могут трансформироваться в более тяжелые формы, проявляющиеся генерализованной крапивницей, тяжелым ангиоотечом (также в области гортани), тяжелым бронхоспазмом, наращением сердечного ритма, артериальной гипотензией (иногда с предшествующим повышением артериального давления), циркуляторным шоком.

При возникновении кожных реакций прием лекарственного средства должен быть немедленно прекращен!

Со стороны сердца

Частота неизвестна – синдром Коуниса.

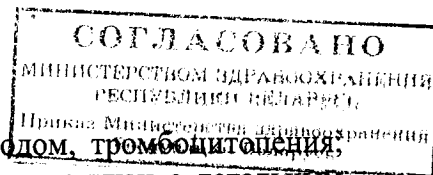
Сосудистая система

Нечасто – гипотензивные реакции во время или после применения, которые, возможно, фармакологически обусловлены и не сопровождаются другими признаками анафилактикоидных или анафилактических реакций. Такие реакции могут привести к резкому падению артериального давления. Также при гипертермии может произойти дозозависимое критическое снижение артериального давления без других признаков реакций гиперчувствительности.

Кожа и подкожная жировая/соединительная ткань

Нечасто – фиксированная лекарственная экзантема.

Редко – сыпь (например, макулопапулезная сыпь).



Очень редко – синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (отмена лечения).

Мочевыделительная система

Очень редко – острое ухудшение функции почек, на фоне которого в очень редких случаях может развиваться протеинурия, олигурия, анурия или токсическая нефропатия в различных формах, в том числе острая почечная недостаточность, острый интерстициальный нефрит. Возможно окрашивание мочи в красный цвет, что не имеет клинического значения и может быть связано с выведением безвредного, присутствующего в низких концентрациях метаболита метамизола – рубазоновой кислотой.

Связанная с наличием напроксена

Желудочно-кишечные эффекты: наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нежелательные явления. Язвенная болезнь, перфорации или желудочно-кишечные кровотечения, иногда со смертельным исходом могут наблюдаться у пожилых пациентов. Тошнота, рвота, диарея, метеоризм, запор, диспепсия, боль в животе, мелена, рвота кровью, язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона были зарегистрированы после применения. Гастрит наблюдался реже. В частности, риск развития желудочно-кишечных кровотечений зависит от дозы и длительности применения.

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости.

Инфекции и инвазии[#]

Очень редко: симптомы асептического менингита с сильными головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, ригидностью затылочных мышц или помутнением сознания.

Нарушение со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: кровяные нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз). Начальные симптомы могут включать лихорадку, боль в горле, поверхностные раны в полости рта, гриппоподобные симптомы, сильную усталость, носовое кровотечение и кровоподтеки. Во время длительной терапии состав крови следует регулярно контролировать.

Нарушение со стороны иммунной системы

Нечасто – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, зуд, пурпуру или экхимозы, ангионевротический отек.

Очень редко – приступы астмы (возможно, с кровяным давлением), бронхоспазм; эозинофильная пневмония, тяжёлые системные реакции гиперчувствительности. Признаками могут быть: отек лица, языка и гортани, одышка, тахикардия, артериальная гипотензия, приводящее к опасному для жизни шоку. При возникновении данных симптомов при первом применении, немедленная медицинская помощь обязательна.

Психические расстройства

Нечасто - бессонница, возбуждение, раздражительность, утомляемость.

Нарушение со стороны центральной нервной системы

Часто - головная боль, головокружение.

Нарушение со стороны органа зрения

Нечасто - зрительные нарушения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Очень редко - шум в ушах, слуховые повреждения.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Очень редко – сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко – гипотензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта^{##}

Часто – желудочно-кишечные жалобы, такие как тошнота, изжога, боль в животе.

Нечасто – вздутие живота, запор или понос. Желудочно-кишечные язвы, возможно с кровотечением (рвота кровью и/или мелена), а также прорывное кровотечение, перфорация желудка.

Редко – рвота.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Очень редко – повреждения печени, особенно при длительной терапии.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Очень редко – алоpecia (обычно обратимая), псевдопорфирия, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушение со стороны почек и мочевыделительной системы

Нечасто – снижение секреции мочи, формирование отеков.

Очень редко – почечная недостаточность (папиллярная), особенно при длительной терапии. Гиперурикемия, периферические отеки, особенно у пациентов с артериальной гипертензией или почечной недостаточностью, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, интерстициальный нефрит. Функцию почек следует регулярно контролировать в течение длительного применения.

*Предрасположенность наблюдается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (СКВ, смешанные заболевания соединительной ткани).

**Пациент должен быть проинструктирован о возможном возникновении острой боли в верхней части живота, рвоте кровью или мелене. В этом случае пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Связанные с наличием кофеина

Нервная система: возбуждение, тревожность, тремор, беспокойство, головная боль, головокружение, мышечные подергивания, судорожные припадки, усиление рефлексов, тахипноэ, бессонница; при внезапной отмене – усиление торможения центральной нервной системы с появлением чувства повышенной утомляемости, сонливости, мышечного напряжения, депрессии.

Сердечно-сосудистая система: чувство сдавливания в груди, ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмии, повышение артериального давления.

Пищеварительный тракт: тошнота, рвота, диарея, обострение язвенной болезни.

Мочевыделительная система: повышение частоты мочеиспускания, повышение клиренса креатинина, увеличение экскреции натрия и кальция.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм.

Влияние на результаты лабораторных анализов: возможно ложное повышение мочевой кислоты в крови, определяемой методом Bittner, гипогликемия/гипергликемия, незначительное повышение 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) ванилилминдальной кислоты (VMA) и катехоламинов в моче.

Прочие: заложенность носа, при длительном применении – снижение действия кофеина, что связано с образованием в клетках мозга новых аденозиновых рецепторов, лекарственная зависимость.

Связанная с наличием фенobarбитала

Со стороны нервной системы: головокружение, слабость, обморочное состояние, нарушения координации движений, возбуждение, заторможенность, раздражительность, головная боль, тремор рук, сонливость, парадоксальная реакция (особенно у детей, пожилых и ослабленных больных – необычное возбуждение), галлюцинации, депрессия, «кошмарные» сновидения, нарушения сна.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: при длительном применении – нарушение остеогенеза, рахит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запор, при длительном применении – нарушение функции печени.

Со стороны органов кроветворения: агранулоцитоз, мегалобластная анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, отечность век, лица и губ, затрудненное дыхание, редко – эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Прочие: нарушение зрения, длительное применение может привести к барбитуратной зависимости; резкое прекращение приема фенobarбитала может привести к развитию «синдрома отмены»: малые симптомы (в течение 8-12 ч после прекращения применения препарата) – тревога, двигательное беспокойство, мышечные подергивания, тремор рук,

слабость, головокружение, нарушение зрения, тошнота, рвота, нарушение сна «кошмарные» сновидения, ортостатическая гипотензия; основные симптомы (в течение до 5 дней) – судороги, галлюцинации.

Связанные с наличием кодеина

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - аллергические реакции (гиперчувствительность).

Со стороны психики: частота неизвестна - дисфории, галлюцинации, изменения настроения, спутанность сознания, снижение либидо, кошмары, беспокойство.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна - головокружение, сонливость.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна - миоз, нечеткое зрение, диплопия.

Со стороны органа слуха и равновесия: частота неизвестна - головокружение (вертиго).

Со стороны сердца: частота неизвестна - брадикардия, сердцебиение, тахикардия.

Со стороны сосудов: частота неизвестна - гипотензия, ортостатическая гипотензия, покраснение лица (приливы).

Со стороны органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна - угнетение дыхания.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна - запор, тошнота, рвота, сухость во рту, спазмы мускулатуры желудка (боли в эпигастрии).

Со стороны гепатобилиарной системы: частота неизвестна - спазм желчевыводящих путей.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частота неизвестна - кожный зуд, гипергидроз, крапивница, сыпь.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - ригидность мышц.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - задержка мочи, спазм мочеоточника, дизурия, увеличение частоты мочеиспускания.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: частота неизвестна - эректильная дисфункция.

Общие нарушения: частота неизвестна - гипотермия, отек лица.

Исследования: частота неизвестна - уменьшение количества мочи.

Частота и тяжесть нежелательных явлений определяются дозой, продолжительностью лечения и индивидуальной чувствительностью пациента. Возможно развитие толерантности и зависимости, особенно при длительном назначении высоких доз кодеина.

Регулярное длительное применение кодеина, как известно, приводит к зависимости и возникновению феномена «рикошета» (беспокойство и раздражительность) при его отмене. Длительное использование болеутоляющих средств при головной боли может привести к ухудшению симптомов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим и вспомогательным веществам, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность, печеночная порфирия, бронхиальная астма, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нарушение кроветворения, анемия, лейкопения, агранулоцитоз, цереброваскулярное или желудочно-кишечное кровотечение, острое или рецидивирующее эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, состояния, сопровождающиеся угнетением дыхания, повышение внутричерепного давления, острый инфаркт миокарда, периоперационный период при операции аорто-коронарного шунтирования, аритмии, состояние алкогольного опьянения, злоупотребление опиоидами, транквилизаторами, седативными средствами в анамнезе, глаукома, беременность, период лактации, детский возраст до 12 лет. Препарат противопоказан подросткам от 12 до 18 лет при наличии патологии органов дыхания. Препарат противопоказан пациентам с установленным статусом CYP2D6 сверхбыстрого метаболизма.

С осторожностью: пациентам с повышенной возбудимостью, нарушениями сна, риском развития кишечной непроходимости.

Передозировка

Связанные с наличием метамизола натрия

Симптомы: гипотермия, выраженное снижение артериального давления, ощущение сердцебиения, одышка, шум в ушах, тошнота, рвота, боль в желудке, олигурия, анурия, тахикардия, слабость, сонливость, бред, нарушение сознания, судорожный синдром; возможно развитие острого агранулоцитоза, геморрагического синдрома, острой почечной и печеночной недостаточности, паралича дыхательных мышц.

Связанные с наличием напроксена

Симптомы передозировки могут включать расстройства центральной нервной системы, головную боль, головокружение, сонливость и потерю сознания, а также боли в животе, тошноту и рвоту. Кроме того, желудочно-кишечные кровотечения и нарушения функции печени и почек. Так же может возникать гипотензия, угнетение дыхания и цианозная кома.

Связанные с наличием кофеина

Симптомы передозировки кофеина: нервозность, беспокойство, бессонница, возбуждение, раздражительность, состояние аффекта, тревожность, тремор, мышечные подергивания, судороги, звон в ушах, покраснение лица, гипертермия, увеличение частоты мочеиспускания, гастроинтестинальные нарушения, боль в эпигастрии, аритмии (в т.ч. тахикардия, экстрасистолия), психомоторное возбуждение.

Связанные с наличием фенobarбитала

Симптомы передозировки фенobarбитала: тошнота, головная боль, атаксия, нистагм, слабость, угнетение дыхания с риском его остановки, угнетение сердечно-сосудистой деятельности, включая нарушения ритма, снижение артериального давления, вплоть до коллаптоидного состояния, замедление пульса, гипотермия, снижение диуреза, угнетение центральной нервной системы, вплоть до комы.

Связанные с наличием кодеина

Симптомы передозировки кодеина: острое угнетение дыхательного центра может вызвать цианоз, замедленное дыхание, сонливость, редко - отек легких; возможно возникновение одышки, апноэ, артериальной гипотензии, тахикардии, судорог, коллапса, задержки мочеиспускания; могут наблюдаться признаки высвобождения гистамина.

Лечение передозировки: промывание желудка, симптоматическая терапия.

Меры предосторожности

Недопустимо использование лекарственного средства для купирования острых болей в животе (до выяснения причины).

Связанные с наличием метамизола натрия

Не рекомендуется регулярное длительное применение препарата из-за миелотоксичности метамизола; при длительном применении (более 7 суток) необходимо контролировать качественный и количественный состав периферической крови, особенно лейкоцитарную формулу.

Агранулоцитоз

При применении препарата возможно развитие агранулоцитоза, в связи с чем при выявлении немотивированного повышения температуры, озноба, боли в горле, затрудненного глотания, стоматита, а также воспаления наружных половых органов и заднего прохода необходима немедленная отмена препарата. При возникновении признаков агранулоцитоза или тромбоцитопении следует выполнить общий анализ крови (включая лейкоцитарную формулу). Прекращение лечения нельзя откладывать до получения результатов лабораторных исследований.

Панцитопения

При возникновении панцитопении лечение должно быть немедленно прекращено, необходимо наблюдать за результатами полного анализа крови до их нормализации. Всем пациентам следует указать на то, что они немедленно должны обратиться к врачу в случае появления во время лечения признаков болезни или симптомов, свидетельствующих о патологических изменениях системы крови (например, плохое общее самочувствие или недомогание, горячка, кровоизлияния, кровотечения, бледность).

Анафилактические/анафилктоидные реакции

Риск потенциальных возможных тяжелых анафилактических реакций на метамизол натрия значительно повышается у пациентов, имеющих:

- аллергические заболевания (в т.ч. поллиноз) или таковые в анамнезе;
- индуцированные анальгетиками астматический синдром или непереносимость анальгетиков в форме крапивницы и сочетанного ангиотека;
- бронхиальную астму, особенно в сочетании с риносинуситом и полипами носа;
- хроническую крапивницу;
- непереносимость красителей (например, тартазин) или консервантов (например, бензоатов);
- непереносимость алкоголя.

Анафилактический шок может наступить преимущественно у восприимчивых пациентов. Поэтому особая осторожность необходима при применении у больных с бронхиальной астмой или атопией.

Тяжелые кожные реакции

Сообщалось о случаях опасных для жизни кожных реакций: Синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN) были зарегистрированы при применении метамизола натрия. Если развиваются признаки SJS или TEN (такие как прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями и/или поражениями слизистой), лечение метамизолом натрия следует немедленно прекратить и никогда более не возобновлять.

Изолированные гипотензивные реакции

Метамизол натрия может вызывать гипотензивные реакции. Эти реакции могут зависеть от дозы, скорее ожидаются при парентеральном введении.

Риск таких реакций также повышен:

- у пациентов с предшествующей гипотонией, объемным дефицитом крови или дегидратацией, нестабильным кровообращением или с начинающейся недостаточностью кровообращения (например, у пациентов с инфарктом миокарда, множественными травмами);
- при лечении цитостатиками;
- при хроническом алкоголизме;
- у пациентов с высокой температурой.

Поэтому у таких пациентов требуется тщательная проверка показаний и регулярное последующее наблюдение. Могут быть необходимы предупредительные меры (например, стабилизация кровообращения).

При приеме препарата возможно окрашивание мочи в красный цвет за счет выведения метаболита метамизола натрия, что не имеет клинического значения.

Связанные с наличием напроксена

Пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями, особенно с неспецифическим язвенным колитом или болезнью Крона (в том числе в анамнезе), необходимо принимать напроксен натрия под тщательным наблюдением врача, так как данные заболевания могут возникать вновь или усугубляться. Серьезные нежелательные явления желудочно-кишечного тракта могут возникать внезапно. Как и при применении других нестероидных противовоспалительных препаратов, кумулятивная частота серьезных нежелательных явлений, желудочно-кишечных кровотечений или перфораций увеличивается линейно в зависимости от продолжительности лечения. Прием высоких доз напроксена натрия также может увеличить риск возникновения нежелательных эффектов.

Необходимо обратить внимание на противовоспалительное и жаропонижающее действие напроксена натрия при инфекционных заболеваниях, так как симптомы данных заболеваний могут маскироваться.

Риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений, изъязвлений и перфораций увеличивается у пациентов, принимающих НПВП в высоких дозах, у пациентов с язвенными заболеваниями в анамнезе, осложненными кровотечениями и перфорациями, а так же у пожилых пациентов. Для минимизации риска развития неблагоприятных желудочно-

кишечных событий необходимо обращать внимание на одновре~~менное~~ применение защитными агентами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы).

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты

Пациентам с артериальной гипертензией и/или легкой или умеренной сердечной недостаточностью необходимо находиться под наблюдением врача, т.к. были зарегистрированы сообщения о задержке жидкости или отеках при приеме НПВП.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и при длительном лечении) может вызывать незначительное повышение риска возникновения артериального тромбоза (например, риск инфаркта миокарда или инсульта). Хотя данные свидетельствуют о том, что использование напроксена (1000 мг в сутки) может быть связано с незначительным риском, данный риск не может быть исключен. Данных относительно эффектов низких доз напроксена натрия, например, 100 мг, недостаточно, чтобы судить о возможном риске тромбоза.

Связанные с наличием кофеина

При применении препарата следует избегать чрезмерного употребления кофе, крепкого чая, других тонизирующих напитков, алкоголя и лекарственных препаратов, содержащих кофеин. Кофеин может стать причиной ложного повышения мочевой кислоты в крови, определяемой методом Bittner.

Кофеин может повышать уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA), ванилилминдальной кислоты (VMA) и катехоламинов в моче, что может приводить к ложноположительным результатам диагностики феохромоцитомы и нейробластомы.

Связанные с наличием фенобарбитала

У больных при лечении противосудорожными средствами наблюдаются изменения настроения и суицидальные мысли. Механизм данных изменений неизвестен, а доступные сведения не исключают возможность повышения риска суицида при приеме фенобарбитала.

За пациентами, принимающими фенобарбитал, следует внимательно наблюдать с целью своевременного выявления признаков депрессии, суицидальных мыслей или поведения при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения пациентам следует посоветовать немедленно обратиться за медицинской помощью к врачу.

Связанные с наличием кодеина

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, состояние которых может усугубляться приемом опиоидов, особенно пациентам пожилого возраста, для которых характерна повышенная чувствительность центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. С осторожностью назначать пациентам, одновременно принимающим другие средства, угнетающие ЦНС, страдающим гипертрофией предстательной железы, воспалительными или обструктивными заболеваниями кишечника.

При назначении препарата пациентам с деменцией, а также с артериальной гипотензией и гипотиреозом необходимо учитывать индивидуальное соотношение польза/риск.

Пациентам следует рекомендовать не превышать указанную в инструкции дозировку, так как частый или слишком продолжительный прием болеутоляющих средств для облегчения головных болей может привести к их утяжелению.

Продолжительное регулярное использование препарата, может привести к развитию физической и психологической зависимости (наркомания) и феномену «рикошета», т.е. появлению таких симптомов, как беспокойство и раздражительность при прекращении его приема.

Пациентам следует рекомендовать, что они не должны принимать препарат более 3-х дней непрерывно без консультации с врачом.

Активность CYP2D6-зависимого метаболизма

Кодеин с помощью фермента печени CYP2D6 метаболизируется в морфин, его активной метаболит. При дефиците или полном отсутствии этого фермента, у пациента не может быть достигнут адекватный терапевтический эффект. Оценки показывают, что до 7% лиц европеоидной расы могут иметь дефицит данного фермента. С другой стороны, если пациент является т.н. «сверхбыстрым метаболитом» CYP2D6, существует повышенный риск развития побочных эффектов опиоидной токсичности даже при терапевтических дозах. У этих

пациентов быстрое превращение кодеина в морфин приводит к **более высокому, чем ожидается,** уровню морфина в сыворотке крови.

Общие симптомы опиоидной токсичности включают спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, сужение зрачков, тошноту, рвоту, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях могут развиваться симптомы угнетения сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, которые могут быть опасными для жизни и очень редко приводить к смертельному исходу.

Послеоперационное использование у детей

Имеются сообщения, о том, что назначение кодеина в средних терапевтических дозах детям после операции тонзиллэктомии и/или удаления аденоидов, проведенной для лечения обструктивного сонного апноэ, может приводить к редким, но опасным для жизни побочным эффектам, включая летальный исход. Нельзя исключить, что данные пациенты могли относиться к т.н. «сверхбыстрым» или экстенсивным метаболитам CYP2D6 с повышенной способностью превращения кодеина в морфин.

Серотониновый синдром

- Серотониновый синдром может развиваться при одновременном применении опиоидов и серотонинергических лекарственных средств, даже при применении препаратов в рекомендованных дозах.
- Если показано одновременное применение опиоидов и серотонинергических препаратов, необходимо тщательно наблюдать за пациентами, особенно в начале терапии и при повышении дозы.
- Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния (возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативную нестабильность (тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), неврологические нарушения (гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность).
- Развитие симптомов обычно происходит в течение нескольких часов до нескольких дней от начала совместной терапии, однако может наблюдаться позже, особенно после увеличения дозы.
- Если подозревается развитие серотонинового синдрома, необходимо прекратить прием опиоида и/или одновременно принимаемого серотонинергического лекарственного средства.
- Если развились проявления серотонинового синдрома, необходимо рекомендовать пациенту немедленно обратиться за медицинской помощью.
- Пациенту сообщается о необходимости проинформировать специалиста о совместном приеме серотонинергических лекарственных средств.

Надпочечниковая недостаточность

- Были зарегистрированы случаи надпочечниковой недостаточности при применении опиоидов.
- Надпочечниковая недостаточность может проявляться такими неспецифическими симптомами и признаками, как тошнота, рвота, анорексия, усталость, слабость, головокружение, низкое артериальное давление.
- При подозрении на недостаточность надпочечников в самые короткие сроки необходимо провести лабораторное исследование функции надпочечников. Пациенту следует назначить кортикостероидную заместительную терапию и прекратить прием опиоидов.
- Если прием опиоидов прекращен, необходимо провести повторную оценку функции надпочечников для определения необходимости прекращения кортикостероидной терапии.
- В некоторых случаях рекомендуется замена на другое опиоидное лекарственное средство, так как наблюдались случаи отсутствия надпочечниковой недостаточности при смене опиоида.
- Доступные данные не позволяют определить какое-либо конкретное опиоидное лекарственное средство, которое наиболее вероятно ассоциируется с развитием недостаточности надпочечников.

Андрогенный дефицит (андрогенная недостаточность)

– Постоянное применение опиоидов может повлиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, что может привести к андрогенной недостаточности, которая проявляется в виде низкого либидо, импотенции, эректильной дисфункции, аменореи и бесплодия.

– В настоящее время роль опиоидов в развитии клинического синдрома гипогонадизма не установлена, так как другие медицинские и физические показатели, образ жизни, психологические факторы стресса могли повлиять на уровень гормонов, что должным образом не контролировалось при проведении исследований.

– Если у пациента появились симптомы или признаки дефицита андрогенов, необходимо провести лабораторную диагностику.

Применение во время беременности и в период лактации. Применение лекарственного средства противопоказано.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Препарат может оказывать влияние на скорость психомоторных реакций и способность пациентов осуществлять безопасное управление транспортным средством.

В период лечения пациент не должен управлять автотранспортом и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При лечении препаратом ПИРАЛГИН недопустим одновременный прием алкогольных напитков!

Связанные с наличием метамизола натрия

Метамизол может вызвать снижение сывороточного уровня циклоспорина. Поэтому его нужно контролировать в случае одновременного применения с метамизолом натрия.

При одновременном применении метамизола натрия и хлорпромазина может наступить тяжелая гипотермия.

Дополнительное выведение метамизола к метотрексату может усилить гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пожилых пациентов. Поэтому такого сочетания следует избегать.

Метамизол может при одновременном применении уменьшить антиагрегантный эффект от низких доз ацетилсалициловой кислоты. Поэтому метамизол следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту в низких дозах при кардиопротекции.

Уровни бупропиона в крови могут быть снижены метамизолом. Поэтому при одновременном применении метамизола и Бупропиона необходима осторожность.

Для веществ из группы пиразолонов известно, что они могут вступить во взаимодействие с пероральными антикоагулянтами, каптоприлом, препаратами лития и триамтереном, а также изменять эффективность гипотензивных препаратов и диуретиков. В какой мере метамизол приводит к таким взаимодействиям неизвестно.

Связанные с наличием напроксена

– Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и других НПВП не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения желудочно-кишечных язв и кровотечений вследствие синергического эффекта. Одновременного применения следует избегать.

– Напроксен натрия может снижать агрегацию тромбоцитов и удлинять время кровотечения. Следует учитывать эффект при определении времени кровотечения и во время сопутствующего лечения антикоагулянтами.

– Одновременное использование Напросина не рекомендуется, поскольку он содержит то же активное вещество, т.е. напроксен.

– Поскольку напроксен натрия практически полностью связывается с белками плазмы, следует соблюдать осторожность при одновременном применении производных гидантиона или производных сульфонилмочевины.

– Напроксен натрия может снижать натрийуретический эффект фуросемида.

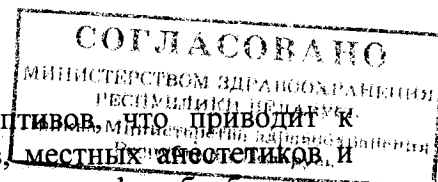
- Напроксен натрия может снижать антигипертензивное антигипертензивных препаратов (диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II).
- Концентрация дигоксина, фенитоина и лития в плазме увеличивается при одновременном применении. Контроль плазменных уровней лития, дигоксина и фенитоина, как правило, не требуется при правильном применении (не более 4 дней).
- Одновременный прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, которые ингибируют циклооксигеназу, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек у пациентов с нарушением функции почек или у пожилых пациентов, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно обратима. Поэтому, особенно у пожилых пациентов данные комбинации следует применять с осторожностью. После начала комбинированной терапии пациенты должны быть достаточно гидратированы, и необходимо осуществлять регулярный мониторинг почечной функции у данных пациентов.
- Одновременное применение напроксена и калийсберегающих диуретиков может привести к гиперкалиемии.
- Напроксен натрия снижает канальцевую секрецию метотрексата, поэтому токсичность метотрексата может увеличиваться при одновременном применении (в течение 24 часов).
- При одновременном применении пробенецида биологический период полураспада напроксена натрия продлевается, и его концентрация в плазме увеличивается.
- Одновременное применение циклоспорина может повышать риск нарушения функции почек.
- Напроксен натрия, как и другие НПВП, может повышать риск нарушения функции почек у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ.
- Исследования *in vitro* показали, что одновременное применение напроксена натрия и зидовудина увеличивает плазменные концентрации зидовудина.
- Кортикостероиды: повышают риск возникновения желудочно-кишечных язв и кровотечений.
- Антикоагулянты: НПВП могут усиливать действие антикоагулянтов, таких как варфарин.
- Антитромбоцитарные агенты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: повышение риска желудочно-кишечных кровотечений.

Связанные с наличием кофеина

Кофеин может усилить действие эрготамина. Другие препараты, действие которых может быть изменено при взаимодействии с кофеином: идроциламид, мексилетин, ципрофлоксацин, энноксацин, пипемидовая кислота, флувоксамин, фенилпропаноламин, фенитоин, клозапин, литий, теofilлин, пентобарбитал, диазепам, метоксален. Одновременное применение кофеина с ингибиторами MAO (MAO) может вызвать опасный подъем артериального давления. Кофеин усиливает эффект (улучшает биодоступность) анальгетиков-антипиретиков, потенцирует эффекты производных ксантина, α - и β -адреномиметиков, психостимулирующих средств. Циметидин, гормональные контрацептивы, изониазид усиливают действие кофеина. Кофеин снижает эффект опиоидных анальгетиков, анксиолитиков, снотворных и седативных средств, является антагонистом средств для наркоза и других препаратов, угнетающих ЦНС, конкурентным антагонистом препаратов аденозина. При одновременном применении кофеина с тиреотропными средствами повышается тиреоидный эффект.

Связанные с наличием фенобарбитала

Фенобарбитал индуцирует ферменты печени и, соответственно, может ускорять метаболизм некоторых лекарственных средств, которые метаболизируются этими ферментами (включая парацетамол, салицилаты, антикоагулянты, сердечные гликозиды (дигитоксин), противомикробные (хлорамфеникол, доксициклин, метронидазол, рифампицин), противовирусные, противогрибковые (гризеофульвин, итраконазол), противоэпилептические (противосудорожные), психотропные (трициклические антидепрессанты, клоназепам), гормональные (эстрогены, прогестогены, кортикостероиды, тиреоидные гормоны), иммуносупрессивные (глюкокортикостероиды, циклоспорин, цитостатики), антиаритмические, антигипертензивные (β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), пероральные сахароснижающие лекарственные средства и т.д.).



Фенобарбитал может ускорять метаболизм пероральных контрацептивов, что приводит к потере их эффекта. Фенобарбитал усиливает действие анальгетиков, местных анестетиков и лекарственных средств, угнетающих ЦНС. Одновременное применение фенобарбитала с препаратами, оказывающими седативное действие, приводит к усилению седативно-снотворного эффекта и может сопровождаться угнетением дыхания. Возможное влияние на концентрацию фенитоина в крови, а также карбамазепина и клоназепам. Лекарства, обладающие свойствами кислот (аскорбиновая кислота, хлорид аммония), усиливают действие барбитуратов. Ингибиторы МАО пролонгируют эффект фенобарбитала. Рифампицин может снижать эффект фенобарбитала. При применении с препаратами золота повышается риск поражения почек. При длительном одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами существует риск образования язвы желудка и кровотечения. Одновременное применение фенобарбитала вместе с зидовудином усиливает токсичность этих препаратов.

Связанные с наличием кодеина

Не следует применять кодеин в сочетании с ингибиторами МАО из-за возможного риска возникновения возбуждения или депрессии центральной нервной системы; применение кодеина можно начинать не ранее чем через 2 недели после прекращения приема ингибиторов МАО.

Следует с осторожностью применять одновременно с кодеином антихолинэргические (атропин и т.д.), антидиарейные средства (лоперамид, каолин) - повышается риск острого запора; метоклопрамид и домперидон - из-за возможного антагонизма; антигипертензивные средства - усиления гипотензивного действия; ненаркотические анальгетики - усиление анальгезирующего действия; хинидин - снижение анальгетического эффекта кодеина. При одновременном применении средств, которые проявляют тормозящее влияние на центральную нервную систему (анестетики, нейролептики, трициклические антидепрессанты, анксиолитики, седативные, снотворные средства, антигистаминные средства с седативным эффектом), а также алкоголя возможно усиление седативного эффекта кодеина и угнетающего действия на дыхательный центр. Применение кодеина в комбинации с опиоидными антагонистами (бупренорфин, налоксон, налтрексон) может вызвать симптомы синдрома отмены. Хлорамфеникол тормозит биотрансформацию кодеина в печени и тем самым усиливают его действие. Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина, поскольку опиоиды снижают концентрацию препарата в плазме. Прием ритонавира, циметидина приводит к повышению концентрации кодеина в плазме. При одновременном применении кодеин замедляет абсорбцию мексилетина. При применении кодеина в больших дозах действие сердечных гликозидов (дигоксин и другие) может усиливаться.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. Одну, две контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных ячейковых упаковок с одной инструкцией по применению помещают в коробку.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

