

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АНАЛЬГИН

Регистрационный номер: Р N000351/01

Торговое наименование: Анальгин

Международное непатентованное или группировочное наименование: метамизол натрия

Лекарственная форма: таблетки

Состав: 1 таблетка содержит *действующее вещество:* метамизол натрия – 500,0 мг, *вспомогательные вещества:* сахароза (сахар белый) – 15,0 мг, крахмал картофельный – 17,0 мг, кальция стеарат – 5,0 мг, тальк (магния силикат) – 13,0 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее ненаркотическое средство

Код АТХ: N02BB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метамизол натрия является производным пиразолона, обладающим анальгезирующим, жаропонижающим и спазмолитическим действием. Механизм действия до конца не изучен. Согласно результатам исследований, метамизол и его активный метаболит (4N-метиламиноантипирин) обладают центральным и периферическим механизмом действия. Неселективно ингибирует циклооксигеназу и снижает образование простагландинов из арахидоновой кислоты.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь метамизол натрия гидролизуеться до фармакологически активного метаболита 4N-метиламиноантипирина (МАО). Биодоступность МАО после приема внутрь составляет 90 %, что несколько выше, чем при парентеральном введении. Одновременный прием пищи не оказывает значимого влияния на фармакокинетику метамизола натрия.

Распределение

Метамизол натрия проникает через плацентарный барьер. Метаболиты метамизола проникают в грудное молоко.

Метаболизм

Другими основными метаболитами метамизола натрия являются 4N-аминоантипирин (АА), 4N-формиламиноантипирин (ФАА) и 4N-ацетиламиноантипирин (ААА). Исследование свойств основных четырех метаболитов метамизола натрия показало, что клиническая эффективность определяется преимущественно метаболитами МАА, в также в меньшей степени АА. Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) АА составляет 25 % от этой величины для МАА. Связь с белками плазмы МАА составляет 58 %, АА – 48 %, ФАА – 18 % и ААА – 14 %.

Выведение

После однократного приема внутрь 85 % дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов, из них 3 ± 1 % - МАА, 6 ± 3 % - АА, 26 ± 8 % - ААА, 23 ± 4 % - ФАА. Почечный клиренс после однократного приема 1 г метамизола натрия для ММА равен 5 ± 2 мл/мин, АА - 38 ± 13 мл/мин, ААА - 61 ± 8 мл/мин, ФАА - 49 ± 5 мл/мин. Соответствующие периоды полувыведения из плазмы равны для МАА $2,7 \pm 0,5$ ч, АА – $3,7 \pm 1,3$ ч, ААА – $9,5 \pm 1,5$ ч, ФАА – $11,2 \pm 1,5$ ч.

Линейность/нелинейность

Всем метаболитам присуща нелинейная фармакокинетика. Клиническая значимость этого явления не известна. При краткосрочном применении кумуляция метаболитов не играет большой роли.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста AUC повышается в 2-3 раза. У таких пациентов следует избегать высоких доз.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени периоды полувыведения МАА и ФАА при однократном приеме увеличиваются примерно в 3 раза, тогда как периоды полувыведения АА и ААА не следуют той же закономерности. У таких пациентов следует избегать применения высоких доз метамизола натрия.

Нарушение функции почек

Согласно имеющимся данным, при почечной недостаточности скорость выведения некоторых метаболитов (ААА и ФАА) снижается. У таких пациентов следует избегать применения высоких доз метамизола натрия.

Показания к применению

- Тяжелый острый или хронический болевой синдром при травмах и послеоперационном болевом синдроме, при коликах, при онкологических заболеваниях и других состояниях, где противопоказаны другие терапевтические меры.

- Лихорадка, устойчивая к другим методам лечения.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к метамизолу натрия и другим производным пиразолона, а также к пиразолидинам, например, фенилбутазону (включая пациентов, перенесших агранулоцитоз вследствие применения этих препаратов), или другим компонентам препарата;
- анальгетическая бронхиальная астма или непереносимость анальгетиков (по типу крапивница-ангионевротический отек), т.е. пациенты с бронхоспазмом или другими формами анафилактических реакций (например, крапивница, ринит, ангионевротический отек) в ответ на применение салицилатов, парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен;
- нарушение костномозгового кроветворения (например, после цитостатической терапии) или заболевания органов кроветворения;
- наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск развития гемолиза);
- острая интермиттирующая печеночная порфирия (риск развития приступов порфирии);
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность (первый и третий триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 15 лет.

С осторожностью

- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст.), снижение объема циркулирующей крови, нестабильность гемодинамики (инфаркт миокарда, множественная травма, начинающийся шок);
- начинающаяся сердечная недостаточность;
- высокая лихорадка (повышенный риск резкого снижения артериального давления);
- заболевания, при которых значительное снижение артериального давления может обладать повышенной опасностью (пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца и стенозом артерий головного мозга);
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- при повышенном риске развития тяжелых анафилактических/анафилактических реакций у пациентов с:
 - бронхиальной астмой, особенно в сочетании с сопутствующим полипозным риносинуситом, хронической крапивницей и другие виды атопии (аллергических заболеваний, в развитии которых значительная роль принадлежит наследственной предрасположенности к сенсibilизации: поллинозы, аллергический ринит и т.п.);

- непереносимостью алкоголя (реакция даже на незначительные количества определенных алкогольных напитков с такими симптомами как зуд, слезотечение и выраженное покраснение лица);
- непереносимость красителей (например, тартразина) или консервантов (например, бензоатов).

- выраженные нарушения функции печени и почек (рекомендуется применение низких доз в связи с возможностью замедления выведения метамизола натрия);

- боли неясной этиологии, особенно в области живота (перед применением необходимо проконсультироваться с врачом!);

- беременность (второй триместр).

Если у Вас одно из этих заболеваний или состояний перед применением препарата проконсультируйтесь с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных клинических данных применения метамизола натрия у беременных женщин, поэтому применение при беременности не рекомендуется.

Метамизол натрия проникает через плаценту.

В течение первого триместра беременности применять метамизол натрия нельзя. Во втором триместре беременности прием метамизола натрия должен осуществляться по строгим медицинским показаниям, и, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Применение метамизола натрия в третьем триместре беременности также противопоказано: нельзя исключить возможность преждевременного закрытия артериального (боталлова) протока и перинатальных осложнений вследствие влияния на способность тромбоцитов матери и плода к агрегации (так как метамизол является ингибитором циклооксигеназы, хотя и слабым).

Грудное вскармливание

Метаболиты метамизола натрия выделяются с грудным молоком. В случае приема препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью должно быть прекращено как минимум за 48 ч.

Способ применения и дозы

Следует принимать минимальную дозу, достаточную для контроля боли и лихорадки. При сохранении или усилении интенсивности болевого синдрома необходимо проконсультироваться с врачом для определения причины. Не следует применять препарат в течение длительного времени или увеличивать дозу без назначения врача.

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).

Максимальное действие препарата развивается, как правило, через 30-60 мин после приема внутрь. Разовая доза для взрослых и подростков старше 15 лет составляет 250-500 мг (1/2 – 1 таблетка). Максимальная разовая доза может достигать 1000 мг (2 таблетки). Если не предписано иначе, разовая доза может быть принята 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 2000 мг (4 таблетки). Продолжительность приема – 1-5 дней при назначении в качестве обезболивающего средства и 1-3 дня в качестве жаропонижающего средства. Применение максимальных доз препарата возможно только под наблюдением врача.

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам необходимо снизить дозу, поскольку у них может быть снижено выведение метаболитов метамизола натрия.

Нарушение функции печени

Поскольку при нарушении функции печени скорость выведения препарата снижается, следует избегать повторного приема высоких доз препарата. В случае применения препарата в течение короткого времени снижение дозы не требуется. Нет данных о долгосрочном применении препарата.

Нарушение функции почек

Пациентам с тяжелым общим состоянием и нарушением клиренса креатинина необходимо снизить дозу, поскольку у них может быть снижено выведение метаболитов метамизола натрия. Поскольку при нарушении функции почек скорость выведения препарата снижается, следует избегать повторного приема высоких доз препарата. В случае применения препарата в течение короткого времени снижение дозы не требуется. Нет данных о долгосрочном применении препарата.

Побочное действие

Частота потенциальных нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (не могут быть оценены, исходя из имеющихся данных).

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: синдром Куониса (аллергический коронарный синдром, проявляется клиническими и лабораторными признаками стенокардии, вызванной медиаторами воспаления).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические/анафилктоидные реакции.

Очень редко: анальгетическая бронхиальная астма.

Частота неизвестна: анафилактический шок.

Метамизол натрия может вызывать анафилактические или анафилактоидные реакции, которые в очень редких случаях могут быть тяжелыми и угрожающими жизни. Они могут возникать даже в случае, если ранее препарат принимался много раз без каких-либо осложнений. Такие лекарственные реакции могут развиваться немедленно или через несколько часов после приема метамизола натрия, как правило, в течение одного часа. В более легких случаях они проявляются в виде кожных симптомов и симптомов со стороны слизистых оболочек (зуд, жжение, гиперемия, крапивница, отек) или в виде одышки или жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. В тяжелых случаях эти реакции переходят в генерализованную крапивницу, тяжелый ангионевротический отек (особенно с вовлечением гортани), тяжелый бронхоспазм, нарушение ритма сердца, резкое снижение артериального давления (которому иногда предшествует повышение артериального давления) и с развитием циркуляторного шока. У лиц с синдромом анальгетической бронхиальной астмы при непереносимости анальгезирующих препаратов эти реакции обычно проявляются в виде приступов бронхиальной астмы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: фиксированный лекарственный дерматит.

Редко: кожная сыпь.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения.

Очень редко: агранулоцитоз, включая случаи с летальным исходом и тромбоцитопения.

Частота неизвестна: апластическая анемия, панцитопения, включая случаи с летальным исходом. Эти реакции являются иммунологическими реакциями по своей природе. Они могут возникать даже в случае, если ранее препарат принимался много раз без каких-либо осложнений. Типичными симптомами агранулоцитоза являются поражения слизистых оболочек (ротовой полости и глотки, аноректальной области и половых органов), боль в горле, лихорадка. Однако при применении антибиотиков эти явления могут быть слабо выраженными. Иногда, но не всегда, отмечается небольшое увеличение лимфатических узлов или селезенки. Скорость оседания эритроцитов значительно увеличивается, содержание гранулоцитов резко снижено или они не определяются. Как правило показатели гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов остаются нормальными, но могут встречаться и отклонения. Типичными симптомами тромбоцитопении являются повышенная склонность к кровотечению и возникновение петехий на коже и слизистых оболочках. Если отмечается неожиданное ухудшение общего состояния, лихорадка не спадает или появляются но-

вые или болезненные изъязвления на слизистых оболочках, особенно во рту, носу или в горле, тактика лечения предполагает немедленную отмену препарата, не дожидаясь результатов лабораторных исследований (см. раздел «Особые указания»). При развитии панцитопении препарат следует отменить и контролировать общий анализ крови до возвращения его показателей к норме.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: изолированная артериальная гипотензия.

После приема препарата возможно изолированное транзиторное снижение артериального давления (возможно фармакологически обусловленное и не сопровождающиеся другими проявлениями анафилактических/анафилактоидных реакций); в редких случаях снижение артериального давления может быть очень резко выраженным. При лихорадке также возможно дозозависимое резкое снижение артериального давления без других признаков реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: нарушение функции почек.

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит.

В очень редких случаях у пациентов с нарушенной функцией почек возможно острое ухудшение почечной функции (острая почечная недостаточность), в некоторых случаях с олигурией, анурией или протеинурией.

Общие расстройства

Нечасто: возможно окрашивание мочи в красный цвет вследствие присутствия в моче метаболита – рубазоновой кислоты.

Передозировка

Симптомы:

Острая передозировка проявляется тошнотой, рвотой, болью в животе, нарушением функции почек/острой почечной недостаточностью (например, как проявление интерстициального нефрита) и, редко, симптомами со стороны центральной нервной системы (головокружением, сонливостью, комой, судорогами) и снижением артериального давления, приводящим к тахикардии и шоку.

При высокой передозировке экскреция рубазоновой кислоты может окрасить мочу в красный цвет.

Лечение:

Специфический антидот не известен. При недавней передозировке в целях ограничения поступления препарата в организм проводят первичную детоксикацию (например, промывание желудка) или сорбционную терапию (например, активированный уголь). Основной

метаболит (4N-метиламиноантипирин) удаляется при гемодиализе, гемофильтрации, гемоперфузии и плазмафильтрации.

Лечение передозировки, равно как и профилактика серьезных осложнений может потребовать общего и специального интенсивного медицинского наблюдения и лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

С циклоспорином

Метамизол натрия может вызывать снижение плазменной концентрации циклоспорина, поэтому при их одновременном применении следует контролировать концентрацию циклоспорина.

С хлорпромазином

При одновременном применении метамизола натрия и хлорпромазина возможно развитие тяжелой гипотермии.

С метотрексатом

Одновременное применение метамизола натрия и метотрексата или других миелотоксичных средств может усиливать гематотоксичность последнего, особенно у пациентов пожилого возраста. Поэтому такой комбинации следует избегать.

С другими ненаркотическими анальгезирующими средствами

Одновременное применение метамизола натрия с другими ненаркотическими анальгезирующими средствами может привести к взаимному усилению токсических эффектов.

С трициклическими антидепрессантами, пероральными контрацептивами, аллопуринолом

Трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы, аллопуринол нарушают метаболизм метамизола натрия в печени и повышают его токсичность.

С барбитуратами, фенилбутазоном и другими индукторами микросомальных ферментов печени

Фенилбутазон, барбитураты и другие индукторы микросомальных ферментов печени ослабляют действие метамизола натрия.

С седативными средствами и транквилизаторами

Седативные средства и транквилизаторы усиливают обезболивающее действие метамизола натрия.

С лекарственными средствами, имеющими высокую связь с белками плазмы (пероральные гипогликемические средства, непрямые антикоагулянты, глюкокортикостероиды и индометацин)

Метамизол натрия, вытесняя из связи с белками плазмы пероральные гипогликемические средства, непрямые антикоагулянты, глюкокортикостероиды и индометацин, увеличивает их активность.

С тимазолом

Тимазол повышает риск развития лейкопении.

С кодеином, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и пропранололом

Кодеин, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и пропранолол усиливают эффекты метамизола натрия.

С ацетилсалициловой кислотой (АСК)

При одновременном применении метамизол натрия может уменьшать влияние АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью при лечении пациентов, принимающих АСК в качестве антиагрегантного средства.

С бупропионом

Метамизол натрия может снижать концентрацию бупропиона в крови, что следует принимать во внимание при одновременном их применении.

С другими лекарственными препаратами

Хорошо известно, что производные пиразолона могут взаимодействовать с непрямые антикоагулянтами, каптоприлом, литием, триамтереном, а также влиять на эффективность гипотензивных средств и диуретиков. Лекарственное взаимодействие метамизола натрия с этими лекарственными препаратами пока не изучено.

Ввиду повышенного риска развития анафилактических/анафилактоидных реакций во время лечения метамизолом натрия не следует применять рентгеноконтрастные вещества, коллоидные кровезаменители и пенициллин.

С миелотоксичными лекарственными средствами

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявление гематотоксичности метамизола натрия.

Особые указания

При лечении больных, получающих цитотоксические лекарственные средства, прием метамизола натрия должен проводиться только под наблюдением врача.

Анафилактические/анафилактоидные реакции

Повышенный риск развития реакций гиперчувствительности на метамизол натрия обуславливают следующие состояния:

- бронхиальная астма, особенно с сопутствующим полипозным риносинуситом;
- хроническая крапивница;

- непереносимость алкоголя (повышенная чувствительность к алкоголю), на фоне которой даже при приеме незначительного количества некоторых алкогольных напитков у пациентов возникают чихание, слезотечение и выраженное покраснение лица. Непереносимость алкоголя может свидетельствовать о ранее установленном синдроме аспириновой астмы;

- непереносимость или повышенная чувствительность к красителям (например, к тартразину) или к консервантам (например, к бензоату);

Перед применением метамизола натрия, необходимо провести тщательный опрос пациента. В случае выявления риска развития анафилактической реакции, прием препарата может быть возможен только после определения соотношения риск/польза.

В случае применения метамизола натрия у таких пациентов необходимо строгое медицинское наблюдение за их состоянием, и необходимо иметь средства для оказания им неотложной помощи в случае развития анафилактических/анафилактических реакций.

У предрасположенных пациентов может возникать анафилактический шок, поэтому пациентам с астмой или атопией метамизол натрия следует назначать с осторожностью.

Тяжелые кожные реакции

На фоне применения метамизола натрия были описаны угрожающие жизни кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). При появлении симптомов ССД или ТЭН (таких, как прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырями или поражением слизистой оболочки) лечение метамизолом натрия следует немедленно прекратить, его не следует начинать повторно.

Пациенты должны быть осведомлены о симптомах данных заболеваний. У них следует тщательно контролировать кожные реакции, особенно в течение первых недель лечения.

Агранулоцитоз

При длительном применении необходимо контролировать картину периферической крови. В любое время на фоне лечения метамизолом натрия возможно развитие агранулоцитоза. Он возникает очень редко, длится не менее недели, не зависит от дозы, может быть тяжелым, угрожать жизни и даже привести к гибели пациента.

В связи с этим, при появлении симптомов, возможно связанных с нейтропенией (лихорадка, озноб, боль в горле, затрудненное глотание, стоматит, эрозивно-язвенные поражения ротовой полости, вагинит или проктит, снижения количества нейтрофилов в периферической крови менее 1500 мм^3) необходимо прекратить лечение препаратом и обратиться к врачу.

Панцитопения

В случае развития панцитопении лечение следует немедленно прекратить, необходимо контролировать показатели развернутого анализа крови вплоть до их нормализации. Все пациенты должны быть осведомлены о том, что при появлении симптомов патологического изменения крови (например, общего недомогания, инфекций, стойкой лихорадки, образования гематом, кровотечения, бледности) на фоне приема метамизола натрия следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Изолированные гипотензивные реакции

Метамизол натрия может вызывать гипотензивные реакции. Эти реакции могут носить дозозависимый характер. Риск таких реакций также повышен при: предшествующей артериальной гипотензии, снижении объема циркулирующей крови или дегидратации, нестабильной гемодинамике или остром нарушении кровообращения (например, у пациентов с инфарктом миокарда или травмой), у пациентов с лихорадкой. В связи с этим у таких пациентов следует проводить подробную диагностику и устанавливать за ними тщательное наблюдение. В целях снижения риска гипотензивных реакций могут потребоваться превентивные меры (стабилизация гемодинамики). У пациентов, у которых снижения артериального давления следует избегать (например, при тяжелой ишемической болезни сердца или значимом стенозе церебральных артерий), метамизол натрия допускается применять лишь при тщательном наблюдении за гемодинамическими параметрами.

Острая боль в животе

Недопустимо использование препарата Анальгин для снятия острых болей в животе (до выяснения их причины).

Нарушение функции печени и почек

У пациентов с нарушением функции печени и почек рекомендуется избегать приема метамизола натрия в высоких дозах из-за снижения скорости выведения препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В рекомендованном диапазоне доз влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций не установлено. При приеме высоких доз рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работы с механизмами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 500 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства/Наименование организации, принимающей претензии от потребителей
Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»), Россия, 654034, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, шоссе Кузнецкое, д. 3, тел. (3843) 994-222, факс 994-200, www.organica-nk.ru.

Директор по развитию
АО «Органика»



А.А. Лянкус