

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Анальгин

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Анальгин

Международное непатентованное наименование: метамизол натрия

Химическое наименование: 1-Фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

1 мл препарата содержит

Действующее вещество:

Метамизол натрия – 0,5 г

Вспомогательное вещество:

Вода для инъекций – до 1 мл

Описание: прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее ненаркотическое средство.

Код АТХ N02BB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метамизол натрия является производным пиразолона, неселективно блокирует циклооксигеназу и снижает образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Обладает обезболивающим, жаропонижающим, а также некоторым спазмолитическим (в отношении гладкой мускулатуры и желчевыводящих путей) действием.

Действие развивается через 20-40 мин и достигает максимума через 2 ч.

При внутривенном введении максимальный эффект развивается через 20-40 мин.

Фармакокинетика

После внутривенного введения период полувыведения для метамизола натрия составляет 14 минут. Главный метаболит – 4N-метиламиноантипирин (МАО). Другие метаболиты: 4N-аминоантипирин (АО), 4N-ацетиламиноантипирин (ААО) и 4N-формиламиноантипирин (ФАО), последние два не обладают фармакологической активностью.

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

Метамизол натрия проникает через плаценту. Метаболиты метамизола натрия проникают в грудное молоко.

Связь с белками плазмы МАА составляет 58 %, АА – 48 %, ФАА – 18 % и ААА – 14 %.

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

При введении высоких доз метамизола натрия через почки может выделяться метаболит – рубазоновая кислота, способная окрашивать мочу в красный цвет. Преимущественно выводится почками. Примерно 96 % выводится почками в виде метаболитов. В терапевтических дозах проникает в грудное молоко.

Пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени

У пожилых пациентов АUC (величина площади под кривой «концентрация-время») повышается в 2-3 раза. У пациентов с циррозом печени периоды полувыведения МАА и ФАА при однократном приеме препарата 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.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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 пиразолонам (феназон, пропифеназон) или к пиразолидинам (фенилбутазон, оксифенбутазон), включая,

например, указания анамнеза на развитие агранулоцитоза при приеме одного из этих препаратов.

- Нарушения костномозгового кроветворения (например, после лечения цитостатиками) или заболевания гемопоэтической системы.
- Указания анамнеза на бронхоспазм или другие анафилактические реакции (например, крапивницу, ринит, ангионевротический отек) при приеме анальгезирующих препаратов, таких как салицилаты, парацетамол, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен.
- Наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (риск развития гемолиза).
- Острая печеночная и/или почечная недостаточность.
- Острая интермиттирующая печеночная порфирия (риск развития приступов порфирии).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Новорожденные в возрасте до 3-х месяцев или с массой тела менее 5 кг.
- Дети в возрасте от 3 до 12 месяцев (противопоказание только для внутривенного введения).
- Артериальная гипотензия, нестабильность гемодинамики (противопоказание только для внутривенного введения).

С осторожностью

- Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст.), нестабильность гемодинамики (инфаркт миокарда, множественная травма, начинающийся шок), снижение объема циркулирующей крови, начинающаяся сердечная недостаточность, высокая лихорадка (повышение температуры тела до 39-41°C) (повышенный риск резкого снижения артериального давления).
- Заболевания, при которых значительное снижение артериального давления может представлять повышенную опасность (пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца и выраженным стенозом артерий головного мозга).
- Бронхиальная астма, особенно в сочетании с сопутствующим полипозным риносинуситом; хроническая крапивница и другие виды атопии (аллергических заболеваний, в развитии которых значительная роль принадлежит наследственной предрасположенности к сенсibilизации: поллинозы, аллергический ринит и т. п.) (повышенный риск развития анафилактических/анафилктоидных реакций).
- Алкоголизм, длительное злоупотребление алкоголем и непереносимость алкоголя (реакции на алкоголь в виде зуда, слезотечения и выраженного покраснения лица) (повышенный риск развития анафилактических/анафилктоидных реакций).

- Непереносимость красителей (например, тартразина) или консервантов (например, бензоатов) (повышенный риск развития анафилактических/анафилactoидных реакций).
- Тяжелые нарушения функции печени и почек (рекомендуется применение низких доз в связи с возможностью замедления выведения метамизола натрия).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность

Метамизол натрия проникает через плацентарный барьер. Данные о применении метамизола натрия во время беременности ограничены. По результатам доклинических исследований тератогенное действие метамизола натрия у крыс и кроликов не обнаружено, в высоких дозах наблюдалась фетотоксичность. Поскольку адекватных данных о применении у людей нет, метамизол натрия противопоказано применять в первом триместре беременности. Во втором триместре беременности метамизол натрия может применяться, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Несмотря на то, что метамизол натрия слабо ингибирует синтез простагландинов, нельзя исключить возможность преждевременного (внутриутробного) закрытия артериального (Боталлова) протока, а также перинатальных осложнений, обусловленных нарушением агрегации тромбоцитов у матери или новорожденного. Поэтому метамизол натрия противопоказан в третьем триместре беременности.

Период грудного вскармливания

Метаболиты метамизола натрия проникают в грудное молоко. В случае применения препарата в период грудного вскармливания кормление грудью должно быть прекращено как минимум на 48 часов.

Способ применения и дозы

Парентеральное введение препарата показано только при невозможности его приема внутрь.

Перед введением раствор рекомендуется нагреть до температуры тела.

Взрослые и подростки 15 лет и старше

Взрослым и подросткам 15 лет и старше препарат вводят внутримышечно или внутривенно по 1-2 мл 0,5 г/мл раствора 2-3 раза в сутки, но не более 2 г в сутки. Максимальная разовая доза – 1 г, суточная – 2 г.

Дети и новорожденные

Препарат нельзя назначать в возрасте до 3-х месяцев или при массе тела менее 5 кг. Детям препарат вводят из расчета 0,1-0,2 мл 0,5 г/мл раствора на каждые 10 кг массы тела

ребенка 2-3 раза в сутки. **Детям в возрасте от 3 до 12 месяцев препарат вводят только внутримышечно (масса тела ребенка от 5 до 9 кг), курс не более 3-х дней.**

Дозы более 1 г следует вводить внутривенно. Внутривенное введение должно проводиться медленно (со скоростью не более 1 мл/мин), в положении пациента "лежа", под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, чтобы при первых признаках развития анафилактической/анафилактоидной реакции прекратить введение препарата, а также для минимизации риска снижения артериального давления. Так как возможный гипотензивный эффект является дозозависимым, препарат в дозах более 2 мл (1 г) должен вводиться с особой осторожностью.

При слишком быстром введении препарата может наблюдаться очень резкое снижение артериального давления и шок. При необходимости проводят противошоковую терапию.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам необходимо применять меньшие дозировки в связи с возможным снижением выведения метаболитов метамизола натрия из организма.

Тяжелое общее состояние и нарушение клиренса креатинина

Пациентам в тяжелом состоянии и при нарушении клиренса креатинина необходимо применять меньшие дозы в связи со снижением скорости выведения метаболитов метамизола натрия.

Почечная или печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени или почек скорость выведения препарата замедлена, поэтому необходимо избегать многократного применения препарата, опыт длительного применения отсутствует. При краткосрочной терапии коррекции дозы не требуется.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения при болевом синдроме составляет 1-5 дней, при лихорадочном синдроме – 1-3 дня.

Побочное действие

Побочные эффекты классифицированы в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); частота неизвестна (по имеющимся данным невозможно оценить частоту развития побочных эффектов).

Нарушения со стороны сердца

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические или анафилктоидные реакции.

Очень редко: анальгетическая бронхиальная астма.

Частота неизвестна: анафилактический шок.

Метамизол натрия может вызывать анафилактические или анафилктоидные реакции, которые в очень редких случаях могут быть тяжелыми и угрожающими жизни. Они могут возникать даже в случае, если ранее препарат применялся много раз без каких-либо осложнений.

Такие лекарственные реакции могут развиваться во время инъекции метамизола натрия или через несколько часов после его введения, однако обычно они наблюдаются в течение одного часа после введения препарата.

В более легких случаях они проявляются в виде кожных симптомов и симптомов со стороны слизистых оболочек (зуд, жжение, гиперемия, крапивница, отек), 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 развитие 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), тромбоцитопения.

Частота неизвестна: апластическая анемия, панцитопения (включая случаи с летальным исходом).

Эти реакции являются иммунологическими по своей природе. Они могут возникать даже в случае, если ранее препарат применялся много раз без каких-либо осложнений.

Типичными симптомами агранулоцитоза являются поражения слизистых оболочек (полости рта 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 не определяется. 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 новые или болезненные изъязвления на слизистых оболочках, особенно во рту, носу или горле, необходимо немедленно отменить препарат, не дожидаясь результатов лабораторных исследований.

При развитии панцитопении препарат следует отменить и контролировать общий анализ крови до возвращения его показателей к норме (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: изолированная артериальная гипотензия.

После введения препарата возможно изолированное транзиторное снижение артериального давления (возможно, фармакологически обусловленное и не сопровождающееся другими проявлениями анафилактических/анафилактоидных реакций).

Редко: резко выраженное снижение артериального давления.

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, протеинурией.

Общие расстройства

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

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, снижение функции почек/острая почечная недостаточность с олигурией (например, вследствие развития интерстициального нефрита), более редко – симптомы со стороны центральной нервной системы (головокружение, сонливость, шум в ушах, бред, нарушение сознания, кома, судороги) и

резкое снижение артериального давления (иногда прогрессирующее до шока), а также нарушения сердечного ритма (тахикардия), гипотермия, одышка, острый агранулоцитоз, геморрагический синдром, острая печеночная недостаточность, паралич дыхательных мышц.

После приема высоких доз выведение через почки нетоксичного метаболита (рубазоновой кислоты) может вызвать красное окрашивание мочи.

Лечение: симптоматическое.

Специфического антидота для метамизола натрия не существует.

В условиях лечебного учреждения – проведение форсированного диуреза, гемодиализа, гемофильтрации, гемоперфузии или фильтрации плазмы.

При развитии судорожного синдрома – внутривенное введение диазепама и быстродействующих барбитуратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

С циклоспорином

Метамизол натрия может снижать концентрацию циклоспорина в сыворотке крови, поэтому при их совместном применении следует контролировать концентрации циклоспорина.

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

Барбитураты, фенилбутазон и другие индукторы микросомальных ферментов печени ослабляют действие метамизола натрия.

С седативными средствами и транквилизаторами

Седативные средства и транквилизаторы усиливают обезболивающее действие метамизола натрия. При одновременном применении метамизола натрия и хлорпромазина может развиваться тяжелая гипотермия.

С лекарственными средствами, имеющими высокую связь с белками плазмы

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

С миелотоксическими лекарственными средствами

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявление гематотоксичности метамизола натрия.

С метотрексатом

Добавление метамизола натрия к лечению метотрексатом может усиливать гематотоксическое действие метотрексата, особенно у пациентов пожилого возраста. Поэтому данной комбинации следует избегать.

С тиамазолом и сарколизин

Тиамазол и сарколизин повышают риск развития лейкопении.

С кодеином, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и пропранололом

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

С рентгеноконтрастными веществами, коллоидными кровезаменителями и пенициллином

Рентгеноконтрастные вещества, коллоидные кровезаменители и пенициллин не должны применяться во время лечения метамизолом натрия (повышенный риск развития анафилактических/анафилктоидных реакций).

С ацетилсалициловой кислотой

При совместном применении метамизол натрия может уменьшать влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью при лечении пациентов, принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты для кардиопротекции (профилактики тромбообразования).

С бупропионом

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

Особые указания

Лечение метамизолом натрия пациентов, получающих цитостатические лекарственные средства, и детей до 5 лет должно проводиться только под наблюдением врача.

Анафилактические/анафилактоидные реакции

При выборе способа введения препарата следует учитывать, что парентеральное применение связано с более высоким риском возникновения анафилактических/анафилактоидных реакций.

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

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- 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 бензоатам).

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

В случае применения метамизола натрия у пациентов с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности необходим строгий медицинский контроль их состояния и наличие средств для оказания им неотложной помощи в случае развития анафилактических/анафилактоидных реакций.

У предрасположенных пациентов может возникнуть 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 летальному исходу.

В связи с этим при появлении симптомов, возможно связанных с нейтропенией (лихорадки, озноба, боли в горле, затрудненного глотания, стоматита, эрозивно-язвенных поражений ротовой полости, вагинита или проктита, снижения количества нейтрофилов в периферической крови менее $1500/\text{мм}^3$), необходимо прекратить лечение препаратом и обратиться к врачу.

Панцитопения

В случае 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.

Гипотензивные реакции

Введение метамизола натрия может вызывать отдельные гипотензивные реакции. Данные реакции, возможно, зависят от дозы препарата и чаще возникают после парентерального введения. Во избежание развития тяжелых гипотензивных реакций необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- внутривенное введение препарата следует осуществлять медленно;
- пациентам с имеющейся гипотензией, снижением объема циркулирующей крови, дегидратацией, нестабильностью гемодинамики или с начальной стадией недостаточности кровообращения требуется нормализация гемодинамики;
- при лечении пациентов с высокой температурой тела следует соблюдать осторожность.

У данных пациентов возможность применения препарата должна быть тщательно оценена. При введении препарата необходимо пристальное медицинское наблюдение. Для снижения риска гипотензивных реакций может потребоваться осуществление профилактических мероприятий (стабилизация гемодинамики).

Метамизол натрия следует использовать только при тщательном контроле гемодинамики пациентов, у которых следует избегать снижения артериального давления, например, пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или стенозом сосудов, которые кровоснабжают головной мозг.

Острая боль в животе

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

Нарушение функции печени и почек

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

Правила введения препарата

Внутривенное введение метамизола натрия следует осуществлять очень медленно (не более 1 мл в минуту), чтобы при первых признаках анафилактических/анафлактоидных реакций инъекцию можно было бы прекратить, а также для того, чтобы минимизировать риск возникновения отдельных гипотензивных реакций.

При внутримышечном введении необходимо использовать иглу для внутримышечного введения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Во время лечения следует соблюдать осторожность водителям транспортных средств и лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими быстроты физической и психической реакции.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 0,5 г/мл в ампулах по 2 мл.

По 10 ампул с инструкцией по применению, скарификатором ампульным в пачке или коробке из картона.

При упаковке ампул, имеющих кольцо излома или точку для вскрытия, скарификатор ампульный не вкладывают.

По 5 ампул в кассетной контурной упаковке. По 2 кассетные контурные упаковки с инструкцией по применению в пачке из картона.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии:

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-ая Дубровская, д. 15,
тел. (495) 710-37-87.

Адрес производства:

Россия, 634040, Томская область, г. Томск, ул. Ивановского, д. 8,
тел. (3822) 90-58-08.

Исполнительный директор
ФГУП «НПО «Микроген»
Минздрава России



О.В. Черничук