

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АНАЛЬГИН АВЕКСИМА, 500 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: метамизол натрия.

Каждый мл раствора содержит 500 мг метамизола натрия (в виде моногидрата).

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 1000 мг метамизола натрия (в виде моногидрата).

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 2500 мг метамизола натрия (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат АНАЛЬГИН АВЕКСИМА показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев или массой тела более 5 кг (для внутривенного введения – от 12 месяцев) и старше при:

- Тяжелом остром или хроническом болевом синдроме при травмах и в послеоперационном периоде, при коликах, онкологических заболеваниях и других состояниях, при которых противопоказаны другие терапевтические методы лечения.
- Лихорадке, устойчивой к другим методам лечения.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования

В качестве разовой дозы у взрослых рекомендуется 1,0-2,0 мл (500-1000 мг) раствора метамизола натрия (внутримышечно или внутривенно).

Максимальная разовая доза составляет 1000 мг (2 мл). Максимальная суточная доза – 4 мл (2000 мг), разделенная на 2-3 введения в сутки.

При применении в качестве анальгезирующего средства продолжительность терапии 1-5 дней. При применении в качестве жаропонижающего средства – 1-3 дня.

## Особые группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### *Пациенты в тяжелом состоянии и при нарушении клиренса креатинина*

Пациентам в тяжелом состоянии и при нарушении клиренса креатинина необходимо применять меньшие дозы в связи с возможным снижением выведения метаболитов метамизола из организма.

### *Пациенты с нарушением функции печени и почек*

У пациентов с нарушением функции печени и почек скорость выведения препарата замедленна, поэтому необходимо избегать многократного применения препарата. Опыт длительного применения отсутствует. При краткосрочной терапии коррекция дозы не требуется.

## Дети

Режим дозирования у подростков от 15 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Детям в возрасте от 3 до 11 месяцев (масса тела от 5 до 9 кг) препарат вводят только внутримышечно в дозе 50-100 мг на 10 кг массы тела (0,1-0,2 мл раствора 500 мг/мл).

Разовая доза может быть разделена на 2-3 введения.

Следующая таблица содержит рекомендуемые дозы препарата:

| <b>Возраст (масса тела)</b>                                                  | <b>Доза</b>                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Дети 3–11 месяцев (более 5 кг и до 8 кг).<br>Только внутримышечное введение! | 0,1–0,2 мл (соответствует 50–100 мг метамизола натрия)   |
| Дети 1–3 года (около 9–15 кг)                                                | 0,2–0,5 мл (соответствует 100–250 мг метамизола натрия)  |
| Дети 4–6 лет (около 16–23 кг)                                                | 0,3–0,8 мл (соответствует 150–400 мг метамизола натрия)  |
| Дети 7–9 лет (около 24–30 кг)                                                | 0,4–1,0 мл (соответствует 200–500 мг метамизола натрия)  |
| Дети 10–12 лет (около 31–45 кг)                                              | 0,5–1,0 мл (соответствует 250–500 мг метамизола натрия)  |
| Дети 13–14 лет (около 46–53 кг)                                              | 0,8–1,8 мл (соответствует 400–900 мг метамизола натрия)  |
| Взрослые и подростки старше 15 лет (с массой тела более 53 кг)               | 1,0–2,0 мл (соответствует 500–1000 мг метамизола натрия) |

## Способ применения

Внутривенно, внутримышечно глубоко в мышцу.

Парентеральное введение препарата показано только при невозможности его приема внутрь. Перед введением рекомендуется согреть препарат до температуры тела.

Внутривенное введение должно осуществляться очень медленно (скорость введения не более 1 мл/мин) в положении пациента лежа, под контролем артериального давления (АД). Поскольку гипотензивные реакции являются дозозависимыми, парентеральное введение дозы 1000 мг метамизола натрия должно проводиться с особой осторожностью.

При слишком быстром введении препарата может наблюдаться критическое падение АД и шок.

При первых признаках развития анафилактических/анафилактоидных реакций необходимо прекратить введение препарата.

#### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метамизолу натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Повышенная чувствительность к пиразолонам (феназон, пропифеназон, изопропиламинофеназон) или к пиразолидинам (фенилбутазон, оксифенбутазон), включая, например, указания в анамнезе на развитие агранулоцитоза или тяжелых кожных реакций при применении одного из этих препаратов.
- Нарушения костномозгового кроветворения (например, после лечения цитостатическими препаратами) или заболевания гемопоэтической системы.
- Указания в анамнезе на развитие бронхоспазма или других анафилактических реакций (например, крапивницы, ринита, ангионевротического отека) при применении анальгезирующих препаратов, таких как салицилаты, парацетамол, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен.
- Острая интермиттирующая печеночная порфирия (риск развития обострений порфирии).
- Артериальная гипотензия, нестабильность гемодинамики.
- Врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (риск развития гемолиза).
- Беременность (первый и третий триместр).
- Период грудного вскармливания.
- Дети в возрасте до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (отсутствуют достаточные научные данные о применении препарата у данной группы детей).
- Дети в возрасте от 3 до 12 месяцев (только для внутривенного введения).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

- При снижении объема циркулирующей крови, начинающейся сердечной недостаточности, высокой лихорадке (повышенный риск резкого снижения АД).
- При заболеваниях, при которых значительное снижение АД может представлять повышенную опасность (пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца и выраженным стенозом артерий головного мозга).
- При алкоголизме.
- При повышенном риске развития тяжелых анафилактических/анафилактоидных реакций у пациентов с:
  - бронхиальной астмой, особенно в сочетании с сопутствующим полипозным риносинуситом;
  - хронической крапивницей и другими видами атопии (аллергические заболевания, в развитии которых значительная роль принадлежит наследственной предрасположенности к сенсibilизации: поллинозы, аллергический ринит и подобные заболевания);
  - непереносимостью алкоголя (реакция даже на незначительные количества определенных алкогольных напитков, с такими симптомами как зуд, слезотечение и выраженное покраснение лица);
  - непереносимостью красителей (например, тартразина) или консервантов (например, бензоатов).
- При выраженных нарушениях функции печени и почек (рекомендуется применение низких доз в связи с возможностью замедления выведения метамизола натрия).
- При беременности (второй триместр).

##### Особые указания

Лечение метамизолом натрия пациентов, получающих цитостатические 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 анафилактических/анафилактоидных реакций на метамизол натрия обуславливают следующие состояния:

- синдром бронхиальной астмы, индуцированный приемом анальгетиков;

- непереносимость анальгетиков по типу крапивницы или ангионевротического отека;
- 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 бронхиальной астмы, связанной с анальгетиками (аспириновой астмы);
- непереносимость или повышенная чувствительность к красителям (например, к тартразину) или к консервантам (например, к бензоатам);
- анафилактические или другие иммунологические реакции на другие пиразолон, пиразолидины и прочие ненаркотические анальгетики (см. раздел 4.3) в анамнезе.

Перед применением препарата АНАЛЬГИН АВЕКСИМА необходимо провести тщательный опрос пациента. В случае выяснения, что пациент относится к группе особого риска развития анафилактических реакций, препарат следует назначать только после тщательной оценки возможных рисков и ожидаемой пользы. В случае принятия решения о применении препарата АНАЛЬГИН АВЕКСИМА у таких пациентов потребуются строгий медицинский контроль их состояния, и наличие средств для оказания им экстренной медицинской помощи в случае развития анафилактических/анафилактических реакций.

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

#### *Тяжелые кожные нежелательные реакции*

На фоне применения метамизола натрия были описаны тяжелые кожные нежелательные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.8), которые могут быть опасными для жизни или летальными.

При появлении кожной сыпи, поражении слизистых оболочек или любых других признаках гиперчувствительности со стороны кожи, лечение метамизолом натрия следует немедленно прекратить. Запрещается когда-либо вновь повторять лечение метамизолом

натрия. Пациенты должны быть информированы о субъективных и объективных симптомах данных заболеваний. У них следует тщательно контролировать кожные реакции.

#### *Агранулоцитоз*

Агранулоцитоз, развивающийся на фоне лечения метамизолом, имеет иммуно-аллергическое происхождение и продолжается, по меньшей мере, одну неделю. Подобные реакции возникают очень редко, могут быть тяжелыми, жизнеугрожающими и даже с летальным исходом. Эти реакции не являются дозозависимыми и могут возникнуть в любой момент во время лечения.

Все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости прекратить применение препарата и немедленно проконсультироваться с лечащим врачом при появлении следующих субъективных или объективных симптомов, возможно связанных с нейтропенией: лихорадка, озноб, боль в горле, язвы в полости рта. В случае развития нейтропении (количество нейтрофилов  $<1500$  в мм<sup>3</sup>) необходимо немедленно прекратить лечение, срочно выполнить развернутый клинический анализ крови и продолжать контроль состава крови до возвращения количества форменных элементов к нормальным значениям.

#### *Панцитопения*

В случае развития панцитопении лечение следует немедленно прекратить, необходимо контролировать показатели развернутого клинического анализа крови вплоть до их нормализации. Все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении во время лечения метамизолом натрия субъективных или объективных симптомов, позволяющих предположить патологические изменения крови (например, общее недомогание, инфекция, стойкая лихорадка, образование гематом, кровотечения, бледность).

#### *Изолированные гипотензивные реакции*

Введение метамизола натрия может вызывать изолированные 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 артериальной гипотензией, снижением объема циркулирующей крови, дегидратацией, нестабильностью гемодинамики или с начальной

стадий недостаточности кровообращения требуется предварительная нормализация гемодинамики;

- при лечении пациентов с высокой температурой тела следует соблюдать осторожность.

У таких пациентов необходимо с особой внимательностью оценивать наличие показаний к применению метамизола натрия, а в случае введения препарата в подобных обстоятельствах, необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение. Для снижения риска развития гипотензивной реакции могут потребоваться профилактические меры (стабилизация гемодинамики).

У пациентов, которым необходимо избегать снижения артериального давления, таких как пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца или стенозами сосудов, кровоснабжающих головной мозг, применение препарата АНАЛЬГИН АВЕКСИМА допускается только при тщательном контроле гемодинамических параметров.

#### *Острая боль в животе*

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

#### *Нарушение функции печени и почек*

У пациентов с нарушением функции печени или почек препарат АНАЛЬГИН АВЕКСИМА следует применять только после консультации врачом, поскольку у этих пациентов снижена скорость выведения препарата.

#### *Лекарственное поражение печени*

У пациентов, получавших метамизол натрия, были описаны случаи острого гепатита, преимущественно гепатоцеллюлярного характера, который начинался по прошествии от нескольких дней до нескольких месяцев после начала лечения.

Признаки и симптомы включали повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови с желтухой или без нее, часто на фоне возникновения других реакций гиперчувствительности к лекарственным препаратам (например, кожной сыпи, дискразии крови (патологические изменения крови), лихорадки и эозинофилии), или сопровождалась признаками аутоиммунного гепатита. Большинство пациентов выздоровели после прекращения лечения метамизолом натрия, тем не менее, в отдельных случаях сообщалось о прогрессировании острой печеночной недостаточности, в результате которой потребовалась трансплантация печени.

Механизм метамизол-индуцированного поражения печени не совсем ясен, но имеющиеся данные указывают на его иммуноаллергическую природу.



Пациентов следует проинструктировать о том, что им необходимо обратиться к лечащему врачу в случае появления симптомов, указывающих на поражение печени. У таких пациентов следует прекратить применение метамизола натрия и оценить функцию печени. Не следует возобновлять применение препарата у пациентов с наличием в анамнезе поражения печени в период лечения метамизолом, если при этом не выявили других причин поражения печени.

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

У пациентов, получавших лечение метамизолом натрия, было зафиксировано изменение результатов лабораторных исследований, проводимых с использованием реакции Триндера и подобных реакций (например, исследование концентрации креатинина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности и мочевой кислоты в сыворотке крови).

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### 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 (пероральные гипогликемические средства, непрямые антикоагулянты, глюкокортикостероиды и индометацин)



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

#### С миелотоксичными лекарственными средствами

Миелотоксичные 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 следует избегать совместного применения этих лекарственных средств.

#### С тиамазолом и сарколизин

Тиамазол и сарколизин повышают риск развития лейкопении.

#### С кодеином, блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и пропранололом

Кодеин, блокаторы H<sub>2</sub>-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/анафилактоидных 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 субстратами CYP2B6 и/или CYP3A4

Метамизол натрия может индуцировать метаболизирующие ферменты, включая CYP2B6 и CYP3A4. Совместное применение метамизола натрия с субстратами CYP2B6 и/или CYP3A4, такими как бупропион, эфавиренз, метадон, циклоспорин, такролимус или сертралин, может привести к снижению концентрации данных препаратов в плазме крови. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении метамизола натрия и субстратов CYP2B6 и/или CYP3A4. Оценку клинического ответа и/или концентрации препарата в плазме крови следует сопровождать терапевтическим лекарственным мониторингом.

#### С вальпроатом

Метамизол может снижать концентрацию вальпроата в сыворотке крови при их совместном применении, что потенциально может привести к снижению эффективности вальпроата. Врачам, назначающим препарат, следует контролировать клинический ответ (контроль приступов или контроль настроения) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроата в сыворотке крови.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Данные о негативном влиянии метамизола натрия на плод отсутствуют: у крыс и кроликов препарат не оказывал тератогенного действия, а токсическое действие на плод наблюдалось только при высоких дозах, токсичных для организма матери. Тем не менее, клинических данных о применении метамизола натрия во время беременности недостаточно.

Метамизол проникает через плаценту.

В первом триместре беременности применение метамизола натрия противопоказано. Во втором триместре беременности лечение препаратом должно осуществляться по строгим медицинским показаниям, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата в третьем триместре беременности также противопоказано. Это обусловлено тем, что, хотя метамизол натрия и является слабым ингибитором синтеза простагландинов, невозможно полностью исключить риск преждевременного закрытия артериального (боталлова) протока и осложнений в перинатальном периоде, связанных с нарушением агрегационной способности тромбоцитов матери и новорожденного.

#### Лактация

Метаболиты метамизола проникают в грудное молоко. Не допускается грудное вскармливание во время лечения препаратом АНАЛЬГИН АВЕКСИМА и в течение 48 часов после последнего введения препарата.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Нет данных о том, что препарат, применяемый в рекомендованных дозах, оказывает нежелательное влияние на способность к концентрации и скорость реакций.

Однако во время терапии препаратом в высоких дозах, следует принимать во внимание возможность нарушения способности к концентрации и снижения скорости реакции, что может представлять риск в ситуациях, где данные способности особенно важны (например, управление автомобилем или движущимся механизмом), особенно при сопутствующем употреблении алкоголя.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции были классифицированы в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### *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 неоднократно без каких-либо осложнений. Типичными симптомами агранулоцитоза являются воспалительные поражения слизистых оболочек (полости рта и глотки, аноректальной области и половых органов), боль в горле, лихорадка (включая неожиданную устойчивую лихорадку неясной этиологии или рецидивирующую лихорадку). Следует учитывать, что если пациент получает антибиотикотерапию, то типичные проявления агранулоцитоза могут быть минимально выраженными. Скорость оседания эритроцитов значительно увеличивается, в то время как увеличение лимфоузлов является слабовыраженным или отсутствует.

Типичными симптомами тромбоцитопении являются повышенная склонность к кровотечению и возникновение петехий на коже и слизистых оболочках.

В случае развития вышеперечисленных нарушений со стороны крови и лимфатической системы необходимо прекратить применение препарата и провести развернутый клинический анализ крови (см. раздел 4.4.).

##### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: анафилактические или анафилактоидные реакции, которые могут быть тяжелыми и угрожающими жизни, и в некоторых случаях могут привести к летальному исходу. В случае развития анафилактических/анафилактоидных реакций необходимо немедленно

прекратить введение препарата, провести мероприятия по оказанию пациентам неотложной медицинской помощи, провести развернутый клинический анализ крови (см. раздел 4.4.). Эти реакции могут возникать даже в случае, если ранее препарат применялся неоднократно 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 первого часа после введения препарата. Обычно более легкие анафилактические или анафилактоидные реакции проявляются в виде кожных симптомов и симптомов со стороны слизистых оболочек (таких как зуд, жжение, гиперемия, крапивница, отек), одышки, и реже в виде жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Более легкие реакции могут прогрессировать до тяжелых форм с развитием генерализованной крапивницы, тяжелого ангионевротического отека (особенно с вовлечением гортани), тяжелого бронхоспазма, нарушений ритма сердца, резкого АД (которому иногда предшествует повышение АД) и развитием гемодинамического шока.

Очень редко: у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе), реакции непереносимости обычно проявляются в виде приступов бронхиальной астмы.

Частота неизвестна: анафилактический шок.

#### *Нарушения со стороны сердца*

Частота неизвестна: синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром).

#### *Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: во время или после введения препарата возможно развитие изолированных транзиторных гипотонических реакций (возможно фармакологически обусловленное и не сопровождающееся другими проявлениями анафилактических/анафилактоидных реакций), в редких случаях – резкое снижение АД. Быстрое внутривенное введение препарата увеличивает риск развития подобных гипотензивных реакций.

#### *Желудочно-кишечные нарушения*

Частота неизвестна: сообщалось о случаях развития желудочно-кишечного кровотечения.

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Частота неизвестна: может развиваться лекарственное поражение печени, включая острый гепатит, желтуху, повышение уровня печеночных трансаминаз.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: кроме проявлений анафилактических/анафилактоидных реакций на коже и слизистых оболочках, перечисленных выше, может возникать фиксированная лекарственная сыпь.

Редко: кожная сыпь.

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) с летальным исходом.

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

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

Очень редко: возможно острое ухудшение функции почек (острая почечная недостаточность), особенно у пациентов с заболеваниями почек, в некоторых случаях с олигурией, анурией или протеинурией, в единичных случаях может развиваться острый интерстициальный нефрит.

#### *Общие нарушения и реакции в месте введения:*

Нечасто: в месте инъекции возможна болезненность и местные реакции (гиперемия).

Очень редко: флебит.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл. почта: [info@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:info@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

При передозировке возможно появление следующих симптомов: 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, сомноленция, кома, судороги) и резкое снижение АД (иногда прогрессирующее до шока), а также нарушения сердечного ритма (тахикардия). После введения очень высоких доз выведение через почки нетоксичного метаболита (рубазоновой кислоты) может вызывать красное окрашивание мочи.

##### Лечение

Специфического антидота для метамизола натрия нет. Основной метаболит метамизола 4-N-метиламиноантипирин (4-МАО) выводится с помощью гемодиализа, гемофильтрации, гемоперфузии или плазмофильтрации. При развитии судорожного синдрома – внутривенное введение диазепама и быстродействующих барбитуратов.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики, другие анальгетики и антипиретики; пиразолоны.

Код АТХ: N02BB02

##### Механизм действия

Механизм действия окончательно не установлен. Имеющиеся данные позволяют полагать, что метамизол и его основной метаболит 4-МАО обладают центральным и периферическим механизмами действия. В дозах, превышающих терапевтические, может достигаться противовоспалительный эффект, возможно за счет подавления синтеза простагландинов.

##### Фармакодинамические эффекты

Анальгезирующее ненаркотическое средство, группы пиразолонов, обладающее анальгезирующим, жаропонижающим и спазмолитическим действием.

#### **5.2. Фармакокинетические свойства**

##### Абсорбция

После внутримышечного введения препарата биодоступность основного метаболита метамизола 4-МАО составляет 87 %. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации после внутримышечного введения – 1,7 часа.

### Распределение

Связывание 4-МАО с белками плазмы крови составляет 58 %. Другие метаболиты метамизола связываются с белками плазмы крови в следующей степени: 4-аминоантипирин – 48 %, 4-формиламиноантипирин – 18 % и 4-ацетиламиноантипирин – 14 %.

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

### Биотрансформация

Основной метаболит метамизола 4-МАО подвергается дальнейшему метаболизму в печени путем окисления, деметилирования и последующего ацетилирования. Другими основными метаболитами метамизола являются 4-аминоантипирин (4-АА), 4-формиламиноантипирин (4-ФАА) и 4-ацетиламиноантипирин (4-АцАА). Исследование свойств четырех основных метаболитов метамизола показало, что жаропонижающее, анальгезирующее и противовоспалительное действия препарата могут быть обусловлены метаболитами 4-МАО и 4-АА.

### Элиминация

У здоровых мужчин более 90 % дозы препарата, введенной внутривенно, выводится с мочой в течение 7 дней. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) метамизола, меченного радиоизотопом, составляет около 10 часов.

Для 4-МАО значения терминального  $T_{1/2}$  при разных путях введения колеблются в пределах от  $2,5 \pm 0,06$  до  $3,2 \pm 0,8$  часов, а для других метаболитов  $T_{1/2}$  составляет от 3,7 до 11,2 часов.

### Линейность/нелинейность

Для всех метаболитов метамизола характерна нелинейная фармакокинетика. Клиническая значимость данного факта не установлена. При коротком курсе лечения накопление метаболитов имеет минимальное значение.

### Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени  $T_{1/2}$  4-МАО и 4-ФАА увеличивается примерно в 3 раза. Поэтому у пациентов с нарушениями функции печени следует избегать применения препарата в высоких дозах.

### Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек снижается скорость выведения некоторых метаболитов (4-АцАА, 4-ФАА). Поэтому пациентам с нарушениями функции почек следует избегать применения препарата в высоких дозах.



### Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста  $T_{1/2}$  4-МАО был существенно продолжительнее, а клиренс 4-МАО – существенно ниже, чем у лиц молодого возраста.

### Дети

Выведение метаболитов у детей происходит значительно быстрее, чем у взрослых.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 2 или 5 мл препарата в ампулы бесцветного стекла I гидролитического класса с надрезом и точкой надлома или с кольцом излома. На ампулу может наноситься одно или несколько цветных колец.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Электронная почта: [info@avexima.ru](mailto:info@avexima.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Электронная почта: [info@avexima.ru](mailto:info@avexima.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата АНАЛЬГИН АВЕКСИМА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» » <https://eec.eaeunion.org>.