

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Но-шпалгин®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N015036/01-180810.

МНН или группировочное название: Дротаверин + Кодеин + Парацетамол&.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Но-шпалгин®.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки.

СОСТАВ

В одной таблетке содержится:

действующие вещества: парацетамол – 500,0 мг, дротаверина гидрохлорид – 40,0 мг, кодеина фосфат в виде кодеина фосфата гемигидрата – 8,0 мг;

вспомогательные вещества: кислота аскорбиновая, краситель железа оксид желтый (Е 172), повидон, магния стеарат, кросповидон, тальк, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный.

ОПИСАНИЕ: светло-желтые таблетки с вкраплениями более светлого и более темного цвета, удлиненной формы с делительной риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: анальгезирующее средство комбинированное (анальгезирующее опиоидное средство + анальгезирующее ненаркотическое средство + спазмолитическое средство).

Код АТХ: N02BE51.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Парацетамол оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие главным образом за счет ингибирования синтеза простагландинов в центральной нервной системе, и в меньшей степени в периферических тканях.

Дротаверин – производное изохинолина, обладающее спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру. В его механизме действия главным является ингибирование фермента фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) с последующим повышением концентрации цАМФ, которое приводит к инактивации киназы легких цепей миозина (КЛЦМ), вследствие чего происходит расслабление гладкой мускулатуры, независимо от типа вегетативной иннервации.

Кодеин противокашлевое средство центрального действия, обладающее как собственным анальгезирующим действием, так и способностью усиливать обезболивающее действие парацетамола. Эти эффекты кодеина осуществляются путем возбуждения опиоидных μ - и κ -рецепторов в ЦНС и периферических тканях, участвующих в передаче болевых импульсов. Это приводит к стимуляции антиноцицептивной системы и снижению возбудимости болевых центров.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Парацетамол после приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из тонкой кишки. Максимальная плазменная концентрация достигается через 30-90 мин и его период полувыведения из плазмы составляет 2 ч. Парацетамол слабо связывается с белками плазмы и эритроцитами, его распределение является быстрым и равномерным. Парацетамол метаболизируется в печени, его метаболиты выводятся почками путем клубочковой фильтрации. Около 85% принятой дозы выводится в форме глюкуронидов, 2% - в форме сульфатов, 3% - в неизменном виде. Примерно 10% принятой дозы обезвреживается в печени путем конъюгации с глутатионом.

Кодеин после приема внутрь быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная плазменная концентрация кодеина достигается через 1 ч, а его период полувыведения из плазмы составляет 2,5-3,5 ч. Кодеин умеренно связывается с белками плазмы и быстро распределяется, накапливаясь в почках, легких, печени и скелетных мышцах, в то время как ткани головного мозга не способны накапливать кодеин. Кодеин проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко. В печени кодеин метаболизируется преимущественно путем глюкуронирования до кодеин-6-глюкуронида. Небольшая часть кодеина подвергается О-деметилрованию, приводящему к образованию морфина, и N-деметилрованию, приводящему к образованию норкодеина, с образованием после О- и N-деметилрования норморфина. Морфин и норкодеин в дальнейшем подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой. Неизмененный кодеин и его метаболиты выводятся в основном почками в течение 48 ч ($84,4 \pm 15,9\%$ от принятой дозы кодеина). О-деметилрование кодеина в морфин катализируется изоферментом цитохрома P450 – CYP2D6, который характеризуется генетическим полиморфизмом, способным повлиять на эффективность и токсичность кодеина. Генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 проявляется генотипами со сверхвысокой, высокой и низкой активностью изофермента CYP2D6.

Дротаверин после приема внутрь быстро и полностью всасывается. Максимальная плазменная концентрация достигается через 45-60 мин. Поступивший в системный кровоток дротаверин на 95-98% связывается с белками плазмы, преимущественно с альбуминами, α и β глобулинами. Период полувыведения из плазмы составляет 2,4 ч, период биологического полувыведения - 8-10 ч. Метаболизм дротаверина осуществляется в печени. Более 50% принятой дозы выводится с мочой, 30% - с калом. Дротаверин проникает через плацентарный барьер.

Комбинация парацетамол + дротаверин + кодеин

Изучение фармакокинетики комбинации парацетамол + дротаверин + кодеин показало, что равновесная концентрация (C_{ss}) активных ингредиентов

препарата устанавливается на 6-й день при применении одной дозы в сутки и на 3-й день при применении двух доз в сутки.

Как при однократном, так и при курсовом приеме препарата кодеин не оказывает влияния на фармакокинетику парацетамола и дротаверина, а парацетамол не влияет на фармакокинетику кодеина. Дротаверин и парацетамол не взаимодействуют на уровне связывания с белками плазмы. В испытаниях *in vitro* показано, что парацетамол (в терапевтическом диапазоне доз) неспецифически угнетает метаболизм дротаверина, что увеличивает период полувыведения последнего в 2-7 раз, поэтому возможно, что *in vivo* он также может угнетать метаболизм дротаверина.

Комбинация парацетамол + дротаверин + кодеин увеличивает значения AUC_{0-24} (площади под кривой «концентрация-время» в течение 24 ч после приема) и C_{max} (максимальной концентрации) дротаверина, которые находятся в интервале 463,4-830,2 нг*ч/л и 132-171 нг/мл, соответственно, то есть применение комбинации увеличивает относительную биодоступность дротаверина. Аналогичное явление было показано также и для парацетамола. Эта комбинация увеличивает значения AUC_{0-24} парацетамола и значительно снижает его клиренс. Значения C_{max} , AUC_{0-24} и клиренса парацетамола находились в интервале 5495-6752 нг/мл, 21760,8-26524,7 нг*ч/л, 365-418 мл/мин, соответственно. Это может обеспечивать более выраженное обезболивающее действие с несколько большей продолжительностью.

Показания к применению

Головная боль различного генеза, включая головную боль напряжения (острые и хронические формы), сосудистого генеза, а также головная боль в результате переутомления или после острого стресса пациентам старше 12 лет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность.
- Тяжелая сердечная недостаточность (снижение сердечного выброса).
- Атриовентрикулярная блокада II-III степени.
- Дыхательная недостаточность, бронхиальная астма (обострение).
- Лечение ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (в течение 14 дней).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Детский возраст до 12 лет.
- Хронический алкоголизм и наркомания.
- Состояние после черепно-мозговой травмы.
- Внутричерепная гипертензия.
- Заболевания крови (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз).
- Беременность и период грудного вскармливания (отсутствие достаточных данных по применению препарата у беременных и кормящих грудью женщин).
- Лечение другими препаратами, содержащими парацетамол.
- Головная боль, вызванная приемом лекарственных средств (анальгетиков, эрготамина).
- Токсическая диспепсия, диарея на фоне псевдомембранозного колита, обусловленного цефалоспоринами, линкозамидами, пенициллинами (из-за содержания в составе препарата кодеина).
- Острое угнетение дыхательного центра (связи с наличием в составе препарата кодеина).
- Дети до 18 лет при проведении тонзиллэктомии и/или операции по удалению аденоидов для лечения синдрома обструктивного апноэ сна (в связи с высоким риском развития нежелательных явлений со стороны дыхательной системы).

Пациенты с высокой активностью ферментов цитохрома P450 (CYP2D6).

С осторожностью

- При синдроме Жильбера (конституционной гипербилирубинемии) и других доброкачественных гипербилирубинемиях.

- У пациентов пожилого возраста, у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести.
- У пациентов с артериальной гипотензией (возможность усиления артериальной гипотензии из-за наличия в составе препарата дротаверина).
- У пациентов, получающих длительную антикоагулянтную терапию (возможен только кратковременный прием препарата, так как при длительном приеме парацетамола у таких пациентов увеличивается риск развития кровотечения).
- У пациентов с ускоренным метаболизмом опиатов/кодеина (повышенный риск токсического действия опиатов, даже в малых дозах).
- Детям с риском развития нарушений дыхательной функции.
- Пациенты с непереносимостью аспирина и/или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата при беременности и во время периода кормления грудью противопоказано.

Кодеин может вызывать угнетение дыхания и синдром отмены у новорожденных, рожденных женщинами, которые принимали кодеин в третьем триместре беременности.

Кодеин проникает в женское грудное молоко. Кодеин с помощью изофермента CYP2D6 частично метаболизируется в морфин, который поступает в грудное молоко. Если мать имеет сверхвысокую активность изофермента CYP2D6, то в грудном молоке могут создаваться высокие концентрации морфина. В этом случае возможны проявления токсического действия опиоидов у матери и грудного ребенка. Даже при приеме терапевтических доз кодеина могут развиваться угрожающие жизни побочные явления или неонатальная смерть (см. раздел «С осторожностью»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат предназначен для приема внутрь. Для достижения быстрого обезболивающего действия рекомендуется принимать препарат натощак (до еды или через 2 часа после еды) и запивать его 1 стаканом воды.

Взрослые и дети старше 12 лет

При головной боли однократная доза таблеток Но-шпалгин® составляет 1-2 таблетки, при необходимости ее прием может повторяться каждые 8 часов.

При коротком (не более 3 дней) курсе лечения максимальная суточная доза составляет 6 таблеток, а при длительном лечении (более 3-х дней) суточная доза не должна превышать 4 таблетки.

Дети

В возрасте от 6–12 лет однократная доза таблеток Но-шпалгин® составляет 0,5-1 таблетка, при необходимости ее прием может повторяться с 10-12-ти часовым интервалом. Максимальная суточная доза составляет 2 таблетки в сутки.

Больные пожилого возраста

При отсутствии серьезных функции печени и почек рекомендуется прием обычной дозы для взрослых.

Побочное действие

Большинство нежелательных явлений временные и проходят после прекращения лечения. При приеме препарата у некоторых пациентов возможно появление следующих нежелательных реакций.

Указанные нежелательные реакции представлены по системам органов и в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA):

Очень часто: ($> 10\%$),

Часто: ($\geq 1\% < 10\%$),

Нечасто: ($\geq 0,1\% < 1\%$),

Редко: ($\geq 0,01\% < 0,1\%$),

Очень редко: (< 0,01%),

Частота неизвестна: (определить частоту побочных реакций по имеющимся данным не представляется возможным).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко - реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, крапивница, гиперемия); частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, стойкая лекарственная эритема (парацетамол).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - снижение артериального давления, ощущение сердцебиения, нарушение кровообращения, тахикардия, экстрасистолия; частота неизвестна - синдром Коуниса.

Нарушения со стороны нервной системы: редко - головная боль, головокружение, сонливость; частота неизвестна - бессонница (дротаверин), снижение скорости психомоторных реакций, лекарственная зависимость (кодеин), быстрая утомляемость, нарушение координации, тремор, беспокойство, раздражительность. При длительном неконтрольном приеме в высоких дозах - привыкание (ослабление обезболивающего эффекта).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна - тошнота, рвота, потеря аппетита, запор, панкреатит (кодеин), сухость слизистой оболочки полости рта, боль в эпигастральной области.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - нарушения кроветворения (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения); частота неизвестна - агранулоцитоз, гемолитическая анемия у пациентов со скрытой недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, переходящая метгемоглобинемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - системные аллергические реакции, сенная лихорадка, отек слизистой оболочки носа; частота неизвестна - ангионевротический отек, анафилактический шок.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна - цитолитический гепатит, который может приводить к развитию острой печеночной недостаточности (парацетамол).

При приеме препарата в высоких дозах, особенно длительно, возможно токсическое поражение печени, а при приеме препарата в очень высоких дозах (превышающих рекомендованные дозы) может развиваться опасное для жизни поражение печени (необратимый некроз печеночной ткани).

Токсическое поражение печени может развиваться даже при кратковременном приеме терапевтических доз у пациентов без предварительно существующей дисфункции печени.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - снижение функции почек (при длительном приеме в высоких дозах).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко - бронхоспазм, диспноэ; частота неизвестна - угнетение дыхания.

Передозировка

Симптомы

Основными симптомами передозировки *кодеина* являются: угнетение ЦНС, сопровождающееся головокружением, сонливостью, замедлением психомоторных реакций, угнетением дыхания, значительной слабостью вплоть до потери сознания; также возможны тошнота, рвота, недостаточность кровообращения, холодный липкий пот, спутанность сознания, снижение артериального давления, нервозность, усталость, брадикардия, гипотермия, тревога, миоз, судороги, в тяжелых случаях – остановка дыхания, кома.

После передозировки *парацетамола* состояние пациентов в течение 3-х дней может оставаться удовлетворительным, так как симптомы поражения печени появляются позже. Изменения, развивающиеся в клетках печени в результате передозировки, вызываются накоплением очень токсичных промежуточных продуктов метаболизма парацетамола. В этом случае гепатопротекторным действием обладают ацетилцистеин (донатор SH-групп) или метионин

(предшественник глутатиона), которые применяются при передозировке в качестве антидотов. Признаками поражения печени являются: бледность кожных покровов, тошнота, рвота, анорексия, повышенное потоотделение, слабость, абдоминальная боль, обычно появляющаяся в течение первых 24 часов передозировки парацетамола. Передозировка парацетамола может вызвать печеночный цитолиз, который может приводить к гепатоцеллюлярной недостаточности, желудочно-кишечному кровотечению, метаболическому ацидозу, энцефалопатии, коме и летальному исходу. Повышенная активность «печеночных» трансаминаз, лактатдегидрогеназы и билирубина со снижением концентрации протромбина в плазме крови могут возникать через 12-48 часов после острой передозировки.

Передозировка парацетамола также может приводить к развитию панкреатита и острой почечной недостаточности с тубулярным некрозом (в том числе при отсутствии тяжелого поражения печени), аритмии, панцитопении.

Симптомами передозировки *дротаверина* могут быть аритмии сердца и нарушения проводимости (в том числе, полная блокада ножек пучка Гиса); остановка сердца, вплоть до летального исхода.

Лечение

Рекомендуется промывание желудка и применение солевых слабительных. Лечение должно быть направлено на поддержание жизненно важных функций организма; в случае угнетения дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких, ингаляция кислорода, введение налоксона, а при признаках поражения печени - применение антидота парацетамола - ацетилцистеина и предшественника глутатиона - метионина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинации, при применении которых следует соблюдать осторожность

Из-за содержания в составе препарата дротаверина:

- С леводопой – как и при применении других ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как папаверин, возможно уменьшение эффектов леводопы, т.е. у пациентов могут усилиться тремор и ригидность.
- Со спазмолитическими средствами, включая м-холиноблокаторы – возможно взаимное усиление спазмолитического действия.
- С морфином – снижение спазмогенной активности морфина.
- С фенобарбиталом – усиление спазмолитического действия дротаверина.
- С трициклическими антидепрессантами, хинидином, прокаинамидом – усиление выраженности снижения артериального давления.

Из-за содержания в составе препарата парацетамола:

- Потенциально гепатотоксические препараты или наркотические средства, которые вызывают индукцию микросомальных ферментов печени, например, некоторые противоэпилептические средства (такие как, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат), рифампицин и этанол – возможно повышение концентрации токсических метаболитов парацетамола в плазме крови.
- С хлорамфениколом – при одновременном применении возрастает период полувыведения и увеличивается токсичность хлорамфеникола.
- С доксорубицином – при одновременном приеме увеличивается риск поражения печени.
- С урикозурическими средствами – при одновременном приеме снижение эффективности урикозурических средств.
- С метоклопрамидом и домперидоном – эти лекарственные средства усиливают абсорбцию парацетамола.
- С колестирамином – колестирамин уменьшает абсорбцию парацетамола.
- С непрямыми антикоагулянтами (в том числе с варфарином и другими антагонистами витамина К) – при длительном применении препарата на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами повышается протромбиновое время и увеличивается риск развития кровотечений, что требует контроля времени свертывания крови, симптомов и признаков кровотечений.

- С инсулином – парацетамол в высоких дозах препятствует действию инсулина.
- С препаратами железа – парацетамол может увеличивать абсорбцию ионов железа (Fe^{2+}).
- С флуклоксациллином - совместное применение парацетамола с флуклоксациллином может привести к метаболическому ацидозу, особенно у пациентов, имеющих факторы риска понижения концентрации глутатиона в плазме крови (такие как сепсис, недоедание или хронический алкоголизм).

Из-за содержания в составе препарата кодеина:

- С лекарственными средствами, обладающими угнетающим действием на ЦНС (снотворные и седативные средства, анксиолитики (например, барбитураты, бензодиазепины и др.), средства для наркоза, наркотические анальгетики и нейролептики) – эти лекарственные средства усиливают угнетающее действие кодеина на ЦНС.
- С трициклическими антидепрессантами – возможно взаимное усиление терапевтических эффектов лекарственных средств.
- С алкоголем (этанол) – кодеин может усиливать угнетающее действие этанола на ЦНС.
- С циклизином – при одновременном применении с опиоидами, включая кодеин, возможно нивелирование гемодинамических эффектов опиоидов.
- Циметидин и другие блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов способны замедлять метаболизм некоторых опиоидов, в связи с чем при их совместном применении возможно усиление действия кодеина.
- С мексилетином – за счет своего влияния на желудочно-кишечный тракт опиоиды могут замедлять всасывание мексилетина.
- С цизапридом, метоклопрамидом, домперидоном - опиоиды оказывают эффекты, противоположные эффектам этих лекарственных средств.
- Ритонавир и возможно другие ингибиторы ВИЧ-протеазы могут увеличивать AUC некоторых опиоидов.

- С антихолинергическими препаратами – данная комбинация повышает риск возникновения запора вплоть до развития кишечной непроходимости.

Особые указания

Применять препарат более 3-х дней можно только под контролем врача.

При применении препарата свыше 3 дней и/или высоких доз необходимо контролировать количество лейкоцитов и тромбоцитов, а также сывороточные концентрации креатинина и активность «печеночных» ферментов в сыворотке крови. Клинические и лабораторные симптомы гепатотоксического эффекта начинают проявляться в течение 48 – 72 часов после приема препарата в больших дозах.

Для быстрого купирования боли не рекомендуется принимать препарат с едой.

Не следует превышать рекомендованную дозу.

При применении препарата Но-шпалгин® сообщалось о развитии тяжелых кожных побочных реакций (SCARs), таких как жизнеугрожающие синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты должны быть предупреждены о симптомах и признаках этих кожных реакций и тщательно следить за реакциями со стороны кожи. При развитии симптомов и признаков синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями и поражением слизистых оболочек), пациенты должны немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

При приеме препарата потребление алкогольных напитков запрещается.

При умеренной или средней степени тяжести почечной и печеночной недостаточности доза должна устанавливаться индивидуально в зависимости от тяжести нарушений функции этих органов.

У пациентов, получающих непрямые антикоагулянты, Но-шпалгин® рекомендуется только для кратковременного обезболивания, так как при его длительном приеме возрастает риск развития кровотечения.

В связи с присутствием в составе препарата дроперидола следует соблюдать особую осторожность при его применении у пациентов с артериальной гипотензией.

В связи с содержанием в составе препарата кодеина, он должен применяться под медицинским наблюдением из-за возможности развития кодеиновой зависимости.

При отмене препарата после его длительного приема возможно развитие симптомов отмены (ажитация, бессонница).

Гепатотоксическое действие парацетамола возможно даже при применении его в терапевтических дозах, после небольшой продолжительности лечения и у пациентов, в прошлом не имевших нарушений функции печени.

У пациентов со сверхбыстрым метаболизмом опиоидов, включая кодеин имеется повышенный риск развития опиоидной токсичности даже при применении кодеина в низких дозах. Симптомы опиоидной токсичности: тошнота, рвота, запор, потеря аппетита и сонливость. В тяжелых случаях она может проявляться симптомами угнетения сердечной деятельности и дыхания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

При появлении головокружения или сонливости после приема препарата Ношпалгин® не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки.

По 6 таблеток в блистер из комбинированного материала (Al/PВX) и алюминиевой фольги. 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не принимать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО,
Венгрия.

Производитель

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО.
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Work Private Co. Ltd., Hungary.
1045, Budapest, To u. 1-5, Hungary.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.:(495) 721-14-00.

Факс (495) 721-14-11