

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20130031

Разрешение №

1-39962/14-12-2017

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аналгин 500 mg/ml перорални капки, разтвор
Analgin 500 mg/ml oral drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 ml перорални капки (20 капки) се съдържа активно вещество метамизол натрий (*metamizole sodium*) 500 mg.

Помощно вещество с известно действие: 1 ml перорални капки, разтвор съдържа 1,5567 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор
Прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Като антипиретично средство в комплексната терапия на различни състояния, съпроводени с висока температура, неповлияваща се от друга терапия.

За повлияване на умерено до силно изразени болки от различен произход: главоболие, зъбобол, невралгии, неврити, миалгии, травми, изгаряния, постоперативни болки, фантомни болки, дисменорея, болки при онкологични заболявания, бъбречни и жлъчни колики.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата зависи от силата на болката или степента на повишение на температурата, както и от индивидуалната чувствителност към метамизол.

Препоръчителните еднократни и максимални дневни дози са:

Телесно тегло/възраст	Еднократна доза (капки)	Еднократна доза (mg)	Максимална дневна доза
Възрастни и юноши над 15 години	20-40	500-1000 mg	До 120 капки (еквивалентни на 3000 mg метамизол натрий)
Деца 46-53 kg (13-14 години)	15-35	375-875 mg	До 105 капки (еквивалентни на 2625 mg метамизол натрий)
Деца 31-45 kg (10-12 години)	10-30	250-750 mg	До 90 капки (еквивалентни на 2250 mg метамизол натрий)



			2250 mg метамизол натрий)
--	--	--	---------------------------

За деца под 10 години, се препоръчва Аналгин за деца 500 mg/ml перорални капки, разтвор по лекарско предписание.

Пациенти над 65 години

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се намали, тъй като екскрецията на метаболитите на Аналгин може да е забавена.

Пациенти с влошено общо състояние и нарушен креатининов клирънс

Дозата трябва да се намали при пациенти с влошено общо състояние и нарушен креатининов клирънс, тъй като екскрецията на метаболитите на Аналгин може да е забавена.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Тъй като скоростта на елиминиране е понижена при нарушена бъбречна и чернодробна функция, многократните високи дози трябва да се избягват. При краткосрочно приложение не е необходима редукция на дозата. Няма опит при продължителна употреба.

Начин на приложение и продължителност на лечението

Аналгин перорални капки трябва да се приема с достатъчно количество течност. Лечението с метамизол не трябва да продължава повече от 3 до 5 дни. Употребата му за по-продължителен период от време или в по-високи дози от посочените е възможно само след консултация с лекуващия лекар.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към метамизол или други пиразолони или пиразолонови производни (това включва също пациенти, реагирали с агранулоцитоза, след употреба на това вещество) както и към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти с установена аналгетична астма или аналгетична непоносимост тип уртикария-ангиоедем, т.е. пациенти, реагиращи с бронхоспазъм или други анафилактични реакции към салицилати, парацетамол, неопиоидни аналгетици като диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен;
- нарушена миелоидна функция (например след лечение с цитостатици) или заболявания на хематопоезичната система;
- пациенти с вродена глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназна недостатъчност (риск от хемолиза);
- пациенти с остра чернодробна порфирия (риск от пристъп на порфирия);
- последен триместър на бременността (вж. точка 4.6);
- кърмене (вж. точка 4.6);
- новородени и кърмачета под 3 месеца или под 5 kg телесно тегло, поради липса на достатъчен клиничен опит.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Аналгин съдържа пиразолоновото производно метамизол, при което макар и рядко може да е налице животозастрашаващ риск от поява на шок или агранулоцитоза (вж. точка 4.8).



Пациенти с анамнеза за анафилактични реакции към метамизол са с повишен риск от възникване на подобни реакции към други ненаркотични аналгетици.

Пациенти, проявяващи анафилактични или други имунологични реакции към метамизол (напр. агранулоцитоза) са изложени на риск от развитие на такива реакции към други пиразолони или пиразолонови производни.

Агранулоцитоза

Ако възникнат признаци на агранулоцитоза или тромбоцитопения (вж. точка 4.8), употребата на метамизол трябва да се прекрати незабавно и да се направи изследване на кръвната картина (вкл. диференциално броене). Лечението трябва да се преустанови преди да се получат резултатите от лабораторните тестове.

Панцитопения

Ако възникнат признаци на панцитопения, употребата на метамизол трябва да се прекрати незабавно и броя на кръвните клетки да се проследи до възстановяването им до нормални стойности (вж. точка 4.8). Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, в случай на поява на признаци или симптоми на кръвна дискразия (напр. неразположение, инфекция, поддържане на висока температура, хематоми, кървене, бледност).

Анафилактични/анафилктоидни реакции

При избора на начин на приложение трябва да се има предвид, че парентералното приложение е свързано с по-висок риск от анафилактични и анафилктоидни реакции.

Рискът от възникване на тежки анафилактични реакции към метамизол е значително по-висок при следните групи пациенти:

- пациенти със синдром на аналгетична астма или аналгетична непоносимост от тип уртикария (вж. точка 4.3)
- пациенти с бронхиална астма, особено при съпътстващи риносинуит и назални полипи
- пациенти с хронична уртикария
- пациенти с непоносимост към оцветители (напр. тартразин) или консерванти (бензоати)
- пациенти с алкохолна непоносимост. Такива пациенти реагират дори на малки количества алкохол със симптоми като кихане, съзене на очите и силно зачервяване на лицето. Подобна алкохолна непоносимост може да бъде признак за недиагностициран синдром на аналгетична астма (вж. точка 4.3).

Анафилактичен шок може да възникне предимно при чувствителни пациенти. Ето защо, трябва да се обърне специално внимание при пациенти с астма или атопия.

Тежки кожни реакции

Съобщавани са случаи на животозастрашаващи кожни реакции Stevens-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) при употреба на метамизол. Ако се развият признаци и симптоми на SJS или TEN (като прогресивен обрив често с мехури или лигавични лезии) лечението с метамизол трябва да се спре и повече да не се възобновява.

Изолирани реакции на хипотония



Метамизол може да провокира хипотонични реакции (вж. точка 4.8). Тези реакции са дозозависими. Наблюдават се по-често при парентерално приложение отколкото при перорален прием.

Рискът от хипотонични реакции е повишен при:

- пациенти с хипотония, обемен дефицит или дехидратация, нестабилно кръвообращение или начален циркулаторен колапс (напр. при пациенти с инфаркт на миокарда или политравма)
- пациенти с хиперпирексия.

При такива пациенти се налага внимателна преценка на необходимостта от приложение от метамизол и мониториране. Могат да се приложат профилактични мерки (напр. стабилизиране на кръвообращението) с цел намаляване на риска от хипотонични реакции.

Метамизол трябва да се прилага само при внимателно мониториране на хемодинамичните параметри при пациенти, при които е наложително да се избягва понижаване на кръвното налягане, напр. при тежка коронарна болест на сърцето или значима стеноза на мозъчните съдове.

Метамизол трябва да се използва само след строга преценка на съотношението полза/риск при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения (вж. точка 4.2).

При пациенти с повишен риск от анафилактични реакции метамизол трябва да се използва само след внимателна преценка на съотношението полза/риск. Ако метамизол се прилага в такива случаи, пациентът трябва строго да се наблюдава и да се осигурят мерки за спешна помощ.

При деца под 10 години, метамизол може да се използва само по лекарска преценка.

Този лекарствен продукт съдържа в 1 ml (20 капки) 1,5567 mmol натрий. Да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метамизол може да понижи плазмените концентрации на циклоспорин, поради което при едновременно приложение нивата на циклоспорин трябва да бъдат мониторирани.

Едновременната употреба на метамизол и метотрексат може да увеличи хематологичната токсичност на метотрексат. Следователно, тази комбинация трябва да се избягва.

Едновременната употреба на метамизол с хлорпромазин може да доведе до тежка хипотермия.

Метамизол може да намали нивата на бупропион в кръвта. Поради тази причина се препоръчва повишено внимание при едновременната употреба на метамизол и бупропион.

Метамизол може да понижи ефекта от приема на ниска доза ацетилсалицилова киселина в риск от тромбозата при едновременна употреба. Следователно, тази комбинация трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи ниска доза ацетилсалицилова киселина за кардиопротекция.



Известно е, че веществата от класа на пиразолоните може да взаимодействат с пероралните антикоагуланти, каптоприл, литий и триамтерен, както и да повлияват ефективността на антихипертензивните лекарства и на диуретиците. До каква степен метамизол може да участва в такива взаимодействия не е известно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно клинични данни относно приложението на метамизол при бременни. Метамизол преминава през плацентата. При експериментални проучвания при животни метамизол не показва тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Тъй като няма достатъчно опит при хора, този продукт не трябва да се приема през първите 3 месеца от бременността и да се приема през втория триместър от бременността само след внимателна оценка от страна на лекаря на полза-риск съотношението.

Въпреки че метамизол е слаб инхибитор на простагландиновата синтеза, съществува вероятност от преждевременно затваряне на Боталовия проток, както и перинатални усложнения в резултат на понижаване на тромбоцитната агрегация при плода и майката. Поради тази причина метамизол е противопоказан през последния триместър от бременността.

Кърмене

Метаболитите на метамизол се екскретират в кърмата. При необходимост от лечение с Аналгин перорални капки кърменето трябва да се преустанови. Поради това кърменето трябва да бъде прекъснато през първите 48 часа след приложението на този продукт (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При приложение на препоръчителната доза няма известни нарушения в концентрацията и времето за реакция. Като предпазна мярка при прием на високи дози трябва да се избягва шофиране, работа с машини или други опасни дейности, особено след приложение на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по система орган-клас и по честота.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки

Левкопения

Много редки

Агранулоцитоза, включително фатални случаи, тромбоцитопения

С неизвестна честота

Апластична анемия, панцитопения, включително фатални случаи



Тези реакции са предимно имунологично обусловени. Те могат да възникнат и ако метамизол е приложен без да е имало усложнения в анамнезата.

Доказано е, че рискът от поява на агранулоцитоза може да се повиши в отделни случаи, когато метамизол се използва повече от 1 седмица.

Тази реакция не е дозозависима и може да възникне по всяко време на лечението. Типичните признаци на агранулоцитоза включват повишена температура, втрисане, възпалено гърло, затруднено преглъщане, както и възпалителни промени на устната, назалната, фарингеалната, гениталната и аналната лигавици. Лимфните възли или слезката обикновено са нормални или слабо увеличени. При пациенти, приемащи антибиотици, тези признаци могат да са слабо изразени. Скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) е значително повишена, гранулоцитите са намалени или липсват. Като цяло, но не винаги, нормални стойности се наблюдават за хемоглобин, еритроцити и тромбоцити.

За преодоляване на състоянието е от значение незабавното преустановяване на приема. Трябва незабавно да се прекрати приложението на метамизол и не трябва да се чака за налични резултати от лабораторните изследвания, ако общото състояние се влоши неочаквано, повишената температура не се овладява или рецидивира или настъпят болезнени мукозни промени, особено в областта на устата, носа или фаринкса.

В случай на панцитопения, лечението трябва да се прекрати незабавно и да се проследи пълната кръвна картина до нормализиране на стойностите (вж. точка 4.4).

Нарушения на имунната система

Редки

Анафилактични или анафилактоидни реакции*

Много редки

Синдром на аналгетична астма, циркулаторен шок

При пациенти с аналгетична астма, реакциите на свръхчувствителност обикновено се проявяват под формата на астматични пристъпи.

С неизвестна честота

Анафилактичен шок*

*Такива реакции се проявяват особено след парентерално приложение, те могат да бъдат тежки, животозастрашаващи или дори фатални. Те могат също да се развият, дори ако метамизол е бил прилаган преди без усложнение.

Такива реакции към лекарствени продукти може да се развият веднага след приложението или няколко часа по-късно. По-леките реакции се проявяват с типични реакции от страна на кожата и лигавицата (напр. сърбеж, затопляне, зачервяване на кожата, уртикария и оток), диспнея и рядко стомашночревни оплаквания. Такива по-леки реакции могат да преминат в по-тежки форми с генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (вкл. ларингеален), тежък бронхоспазм, аритмия, хипотония (понякога с предхождащо повишаване на кръвното налягане), циркулаторен шок. При поява на кожни реакции лечението с метамизол трябва веднага да се преустанови.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота

Синдром на Коунис



Съдови нарушения

Нечести

По време или след приложение рядко могат да се наблюдават хипотонични реакции, които са фармакологично обусловени и които не са придружени от други признаци на реакции на свръхчувствителност. Такава реакция може да доведе до тежка хипотония.

В зависимост от дозата, критичното спадане на кръвното налягане може да възникне в случай на хиперпирексия, без други признаци на реакции на свръхчувствителност.

Кожни алергични реакции

Нечести

Типичен лекарствен обрив

Редки

Обрив (напр. макулопапулозна екзантема)

Много редки

Stevens-Johnson- и Lyell-синдром (прекъсване на лечението вж. точка 4.4)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки

Остро влошаване на бъбречната функция с развитие на протеинурия, олигоурия или анурия или в много редки случаи на остра бъбречна недостатъчност, остър интерстициален нефрит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Съобщено е за червено оцветяване на урината, което може да е предизвикано от наличието, в ниски концентрации на безвредния метаболит рубазонова киселина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

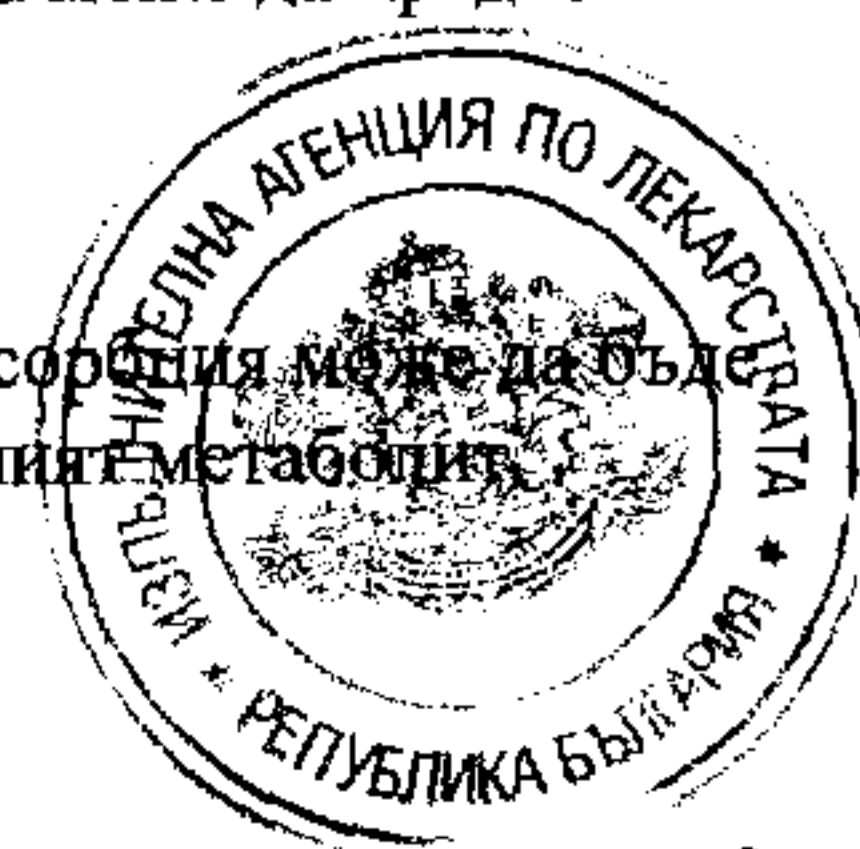
При остро предозиране са докладвани гадене, повръщане, болки в абдоминалната област, нарушена бъбречна функция/остра бъбречна недостатъчност (напр. проявена като интерстициален нефрит) и по-рядко като симптоми на ЦНС (вертиго, сънливост, кома, гърчове) и хипотония до шок, както и тахикардия.

След приложение на много високи дози екскрецията на рубазонова киселина може да предизвика червено оцветяване на урината.

Лечение

Няма специфичен антидот на метамизол.

Ако приложението на метамизол е било скоро, по-нататъшната системна абсорбция може да бъде ограничена чрез понижаване на абсорбцията (напр. активен въглен). Основният метаболит



4-метиламиноантипирин (ММА) може да бъде елиминиран чрез хемодиализа, хемофилтрация, хемоперфузия или плазмафилтрация.

Лечението при предозиране, както и предпазването от тежки усложнения изисква общи и специфични интензивни грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици и антипиретици, пиразолони, АТС код: N02BB02

Метамизол е аналгетик от групата на пиразолоните с аналгетично, антипиретично действие и спазмолитично действие. Механизмът на действие не е напълно изяснен. Някои резултати от тестовете показват, че метамизол и основният метаболит ММА вероятно имат както централен, така и периферен механизъм на действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение метамизол се хидролизира напълно до фармакологично активния ММА. Бионаличността на ММА е около 90% и е по-висока след перорално приложение, отколкото след парентерално. Едновременното приложение с храна не повлиява фармакокинетиката на метамизол.

Клиничната ефикасност се основава главно на ММА и в известна степен на метаболита 4-аминоантипирин (АА). АUC стойностите за АА са 25% от АUC стойностите за ММА. Метаболитите 4-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-формиламиноантипирин (ФАА) са фармакологично неактивни.

Трябва да се има предвид, че всички метаболити имат нелинейна фармакокинетика. Не е известно клиничното значение на това явление. При краткотрайно лечение натрупването на метаболити има минимално значение.

Свързването с плазмените протеини е 58% за ММА, 48% за АА, 18% за ФАА и 14% за ААА.

След интравенозно приложение плазмения полуживот на метамизол е около 14 минути. Около 96% от радиоактивно белязаната доза са открити в урината след интравенозно приложение и около 6% във фекалиите. След еднократно перорално приложение 85% от метаболитите екскретирани с урината са идентифицирани като $3 \pm 1\%$ ММА, $6 \pm 3\%$ АА, $26 \pm 8\%$ ААА и $23 \pm 4\%$ ФАА. Бъбречният клирънс след еднократна перорална доза от 1 g метамизол е 5 ± 2 ml/min за ММА, 38 ± 1 ml/min за АА, 61 ± 8 ml/min за ААА и 49 ± 5 ml/min за ФАА. Съответните плазмени полуживоти са $2,7 \pm 0,5$ h за ММА, $3,7 \pm 1,3$ h за АА, $9,5 \pm 1,5$ h за ААА и $11,2 \pm 1,5$ h за ФАА.

При лечение на пациенти в напреднала възраст АUC е 2-3 пъти увеличено. След еднократна перорална доза полуживотът на ММА и ФАА е повишен с около 3 пъти при пациенти с хепатоцироза, докато АА и ААА не се повишава в същата степен. При тези пациенти не трябва да се прилагат високи дози.



Наличните данни за пациенти с нарушена бъбречна функция показват понижена степен на елиминиране на някои метаболити (AAA и FAA). Поради тази причина трябва да се избягват високите дози при пациенти с нарушена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Има проучвания за субхронична и хронична токсичност при различни видови животни. Плъхове са получавали метамизол перорално от 100 до 900 mg/kg телесно тегло в продължение на 6 месеца. При най-високите дози (900 mg/kg телесно тегло) след 13 седмици е наблюдавано повишение на ретикулоцитите и телцата на Heinz.

Кучета са третирани с метамизол в дози от 30 до 600 mg/kg телесно тегло за 6 месеца. Дозозависими хемолитична анемия и функционални бъбречни и чернодробни промени са наблюдавани при дози над 300 mg/kg телесно тегло.

Противоречиви резултати са налични за метамизол в еднакви тестови системи при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Продължителни проучвания при плъхове не доказват туморогенен потенциал. В 2 от 3 продължителни проучвания с мишки при високи дози е наблюдавана повишена честота на чернодробни аденоми.

Проучвания за ембриотоксичност при плъхове и зайци не показват тератогенен ефект.

Ембриолетални ефекти се наблюдават при зайци при дози над 100 mg/kg телесно тегло. При плъхове ембриолетални ефекти възникват при токсични за майката дози. Дневни дози над 100 mg/kg телесно тегло водят до продължително раждане и нарушения в родилния процес с повишена смъртност на майката и младите животни.

Тестовите за фертилност показват слабо понижаване на раждаемостта при родителското поколение при дневни дози над 250 mg/kg телесно тегло. Фертилността при F₁-поколението не е нарушена.

Метаболитите на метамизол преминават в майчиното мляко. Няма налични данни за ефектите върху кърмачето.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат додекахидрат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Сукралоза
Течна есенция "Малина"
Пречистена вода



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първото отваряне на бутилката: 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 20 ml разтвор в бутилка от кафяво стъкло с откапващо устройство, с пластмасова капачка на винт, в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130031

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10.01.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2017

