

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20160319
B6/M7 M6-57877
16-02-2022

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

В 1 ml перорални капки (20 капки), разтвор 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, мигрена и мигренозни симптоми, травми, изгаряния, постоперативни болки, фантомни болки, дисменорея, болки при онкологични заболявания, бъбречни и жлъчни колики.

4.2 **Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Дозата се определя от интензитета на болката или повишената температура и от индивидуалната чувствителност към метамизол. Важно е да се избере най-ниската доза, при която се овладяват болката и повишената температура.

При деца на възраст до 9 години 8-16 mg метамизол на килограм телесно тегло може да се прилагат като единична доза. В случай на повишена температура доза от 10 mg метамизол на килограм телесно тегло обикновено е достатъчна за деца. В зависимост от максималната дневна доза, единична доза може да се приема до 4 пъти дневно през интервали от 6-8 часа.

Ясно изразен ефект може да се очаква 30 до 60 минути след перорално приложение.

В следващата таблица са показани препоръчителните единични дози и максималните дневни дози в зависимост от теглото или възрастта:



Телесно тегло		Единична доза		Максимална дневна доза	
kg	възраст	капки	mg	капки	mg
< 9	<12 месеца	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 години	3-10	75-250	12-40	300-1 000
16-23	4-6 години	5-15	125-375	20-60	500-1 500
24-30	7-9 години	8-20	200-500	32-80	800-2 000

В случай, че този продукт се прилага при пациенти с влошено общо състояние и нарушен креатининов клирънс, трябва да се знае, че:

Дозата трябва да се намали при пациенти в старческа възраст, при изтощени пациенти и при пациенти с намален креатининов клирънс, тъй като елиминирането на метаболитните продукти на метамизол може да се удължи.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Тъй като скоростта на елиминиране е намалена, когато бъбречната или чернодробната функция е нарушена, многократни високи дози трябва да се избягват. Не се налага намаляване на дозата, когато се прилага само за кратко време. Към днешна дата няма достатъчно опит с дългосрочната употреба на метамизол при пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане.

Начин на приложение и продължителност на лечението

Аналгин за деца трябва да се приема с достатъчно количество течност.

Продължителността на лечението с метамизол се определя от 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 някое 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, неопионидни аналгетици като диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен;
- нарушена миелоидна функция (например след лечение с цитостатици) или заболявания на хематопоеичната система;
- пациенти с вродена глюкозо-6-фосфатдеhidrogenазна недостатъчност (риск от хемолиза);
- пациенти с остра чернодробна порфирия (риск от пристъп на порфирия);
- трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Аналгин за деца 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.

Ако възникнат признаци на агранулоцитоза или тромбоцитопения, употребата на метамизол трябва да се прекрати незабавно. Лечението трябва да се прекрати преди получаване на резултатите от лабораторните изследвания.

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 риносинусит 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, сълзене на очите и силно зачервяване на лицето. Подобна алкохолна непоносимост може да бъде признак за недиагностициран синдром на аналгетична астма (вж. точка 4.3).

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 симптоми на 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 на 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.

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане

Съобщени са случаи на остър хепатит, предимно от хепатоцелуларен тип, при пациенти, лекувани с метамизол, с начало от няколко дни до няколко месеца след започване на лечението. Признаците и симптомите включват повишени чернодробни ензими в серума със или без жълтеница, често в контекста на други реакции на свръхчувствителност към лекарството (напр. кожен обрив, кръвни дискразии, повишена температура и еозинофилия) или придружени от характеристики на автоимунен хепатит. Повечето пациенти са се възстановили при прекратяване на лечението с метамизол; въпреки това в отделни случаи има съобщения за прогресия до остър чернодробен недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация.



Механизмът на индуцираното от метамизол чернодробно увреждане не е изяснен напълно, но данните показват имуно-алергичен механизъм.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на поява на симптоми, предполагащи чернодробно увреждане. При такива пациенти употребата на метамизол трябва да се преустанови и да се оцени чернодробната функция.

Метамизол не трябва да се въвежда повторно при пациенти с епизод на чернодробно увреждане по време на лечение с метамизол, при които не е установена друга причина за чернодробното увреждане.

Тежки кожни реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, са съобщавани при лечение с метамизол.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции.

Ако се появят признаци и симптоми, които предполагат тези реакции, метамизол трябва да бъде спрян незабавно и никога не трябва да бъде прилаган отново (вж. точка 4.3).

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

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

За класа на пиразолоновите производни е известно, че може да взаимодействат с пероралните антикоагуланти, каптоприл, литий, метотрексат 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.

При едновременен прием метамизол може да намали ефекта на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация. Следователно, тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниска доза аспирин за кардиопротекция.

Фармакокинетично взаимодействие – индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими:

Метамизол може да индуцира лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4.

Едновременното приложение на метамизол с бупропион, ефавиренц, метадон, валпроат, циклоспорин, такролимус или сертралин може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на тези лекарства с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол; клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Това лекарство е предназначено за лечение на кърмачета от 3 месеца до деца на 9 години.

Бременност



Налични са само ограничени данни за употребата на метамизол при бременни жени. Въз основа на публикуваните данни от бременни жени с експозиция на метамизол през първия триместър (n = 568), не са установени тератогенни или ембриотоксични ефекти. В отделни случаи, когато не съществуват други възможности за лечение, прилагането на единични дози метамизол може да се допусне през първия и втория триместър. По принцип не се препоръчва прилагането на метамизол през първия и втория триместър. Употребата по време на третия триместър е свързана с фетотоксичност (бъбречно увреждане и констрикция на дуктус артериозус) и следователно употребата на метамизол е противопоказана по време на третия

триместър на бременността (вж. точка 4.3). При случайно прилагане на метамизол по време на третия триместър амниотичната течност и дуктус артериозус трябва да се контролират чрез ултразвук и ехокардиография.

Метамизол преминава през плацентарната бариера.

При животни метамизол индуцира репродуктивна токсичност, но не и тератогенност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Продуктите от разграждането на метамизол преминават в кърмата в значителни количества и не може да се изключи риск за кърмачето. Поради това многократната употреба на метамизол по време на кърмене трябва да се избягва. В случай на еднократно приложение на метамизол, на майките се препоръчва да събират и изхвърлят кърмата в продължение на 48 часа след прилагането на дозата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Това лекарство е предназначено за лечение на кърмачета от 3 месеца до деца на 9 години. 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 имунната система

Кожни алергични реакции

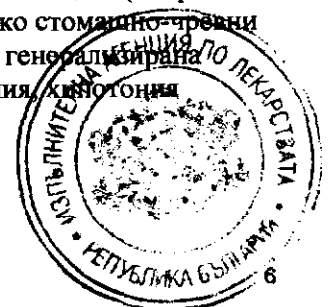
Нечести

Типичен лекарствен обрив.

Редки

Макулопапулозна екзантема, анафилактични или анафилактоидни реакции, особено след парентерално приложение. 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 стомашно-чревни оплаквания. Такива по-леки реакции могат да преминат в по-тежки форми с генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (вкл. ларингеален), тежък бронхоспазъм, аритмия, хипотония (понякога с предхождащо повишаване на кръвното налягане).



По тази причина при поява на кожни реакции употребата на метамизол трябва веднага да се преустанови.

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

Много редки

Синдром на аналгетична астма, циркулаторен шок.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки

Левкопения.

Много редки

Агранулоцитоза или тромбоцитопения. 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.

Типичните признаци на агранулоцитоза включват повишена температура, втрисане, възпалено гърло, затруднено преглъщане, както и възпалителни промени на устната, назалната, фарингеалната, гениталната и ананалната 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.

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, критично спадане на кръвното налягане може да възникне в случай на хиперпирексия, без други признаци на реакции на свръхчувствителност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с лечението с метамизол (вж. точка 4.4).

Много редки:

Stevens-Johnson-синдром и токсична епидермална некролиза (TEN)

С неизвестна честота:

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (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.

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.: +35928903417, 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 (МАО) 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 МАО вероятно имат, както централен, така и периферен механизъм на действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение метамизол се хидролизира напълно до фармакологично активния МАО. Бионаличността на МАО 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 МАА и в известна степен на метаболита 4-аминоантипирин (АА). АUC стойностите за АА са 25% от АUC стойностите за МАА. Метаболитите 4-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-формиламиноантипирин (FАА) 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 МАА, 48% за АА, 18% за FАА 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 $3 \pm 1\%$ МАА, $6 \pm 3\%$ АА, $26 \pm 8\%$ ААА и $23 \pm 4\%$ FАА. Бъбречният клирънс след еднократна перорална доза от 1 g метамизол е 5 ± 2 ml/min за

МАА, 38 ± 1 ml/min за АА, 61 ± 8 ml/min за ААА и 49 ± 5 ml/min за FАА. Съответните плазмени полуживоти са $2,7 \pm 0,5$ h за МАА, $3,7 \pm 1,3$ h за АА, $9,5 \pm 1,5$ h за ААА и $11,2 \pm 1,5$ h за FАА.

При лечение на пациенти в старческа възраст АUC е 2-3 пъти увеличено. След еднократна перорална доза полуживотът на МАА и FАА 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 (ААА и FАА). 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. Дозозависима 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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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



Рег. № 20160314

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

Дата на първо разрешаване: 24.10.2016

Дата на последно подновяване: 07.10.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2022.

