

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110726
Разрешение №	67579 22-01-2025
ВО/МА/МР	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амизолмет 500 mg/ml инжекционен разтвор
Amizolmet 500 mg/ml solution for injection

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 500 mg метамизол натрий (*metamizole sodium*).
За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен до слабо кафяво-жълтеникав разтвор, практически без частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Силна остра или хронична болка.
Температура, която не се повлиява от друго лечение.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата зависи от интензитета на болката или повишената температура и от чувствителността на индивидуалния отговор към Амизолмет. Необходимо е да се избере най-ниската доза, при която се овладяват болката и повишената температура.

Когато се избира път на въвеждане, трябва да се има предвид, че парентералното приложение се свързва с повишен риск от анафилактични/анафилктоидни реакции. Пероралното приложение обикновено е достатъчно за постигане на задоволителна аналгезия. Само когато пероралното приложение не е подходящо (напр. при случаи на повръщане, проблеми с преглъщането, др.) се препоръчва интравенозно или интрамускулно приложение.

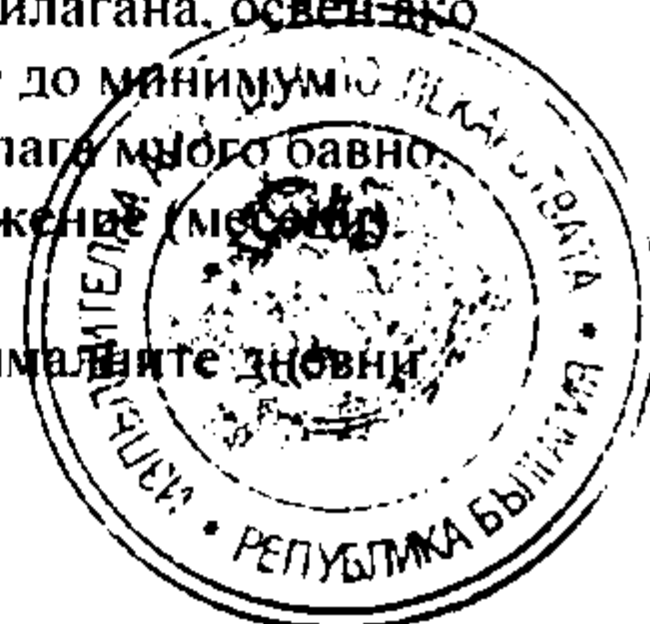
Метамизол не трябва да се прилага парентерално при пациенти с хипотония или пациенти, които са хемодинамично нестабилни.

За деца и юноши на възраст до 14 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. Възрастни и юноши на възраст над 15 години (> 53 kg) могат да получават до 1 000 mg като единична доза, която може да се прилага до 4 пъти дневно през интервали от 6—8 часа.

Началото на действието може да се очаква 30 минути след парентерално приложението.

Тъй като хипотензивната реакция след инжектирането може да зависи от приложената доза, единична парентерална доза по-висока от 1g метамизол не трябва да бъде прилагана, освен ако е абсолютно необходимо (виж Начин на приложение по-долу). За да се сведе до минимум рискът от хипотензивна реакция, интравенозната инжекция трябва да се прилага много бавно. Заради страничните ефекти, продуктът не е подходящ за дългосрочно приложение (много бавно).

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



Тегло		Единична доза		Максимална дневна доза	
kg	възраст	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 месеца	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 години	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1 000
16-23	4-6 години	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1 600
24-30	7-9 години	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2 000
31-45	10-12 години	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1 000-2 800
46-53	13-14 години	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1 600-3 600
>53	≥ 15 години	1,0-2,0*	500-1 000*	4,0-8,0*	2 000-4 000*

* Ако е необходимо, единичната доза може да се увеличи до 5 ml (съответстващо на 2 500 mg метамизол), а дневната доза — до 10 ml (съответстващо на 5 000 mg метамизол).

Специални групи пациенти

Популация в старческа възраст, изтощени пациенти и пациенти с намален креатининов клирънс

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 бъбречно и чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Амизолмет инжекционен разтвор се прилага интравенозно или интрамускулно при бебета, деца и юноши.

Начин на приложение

Амизолмет инжекционен разтвор се прилага интравенозно или интрамускулно.

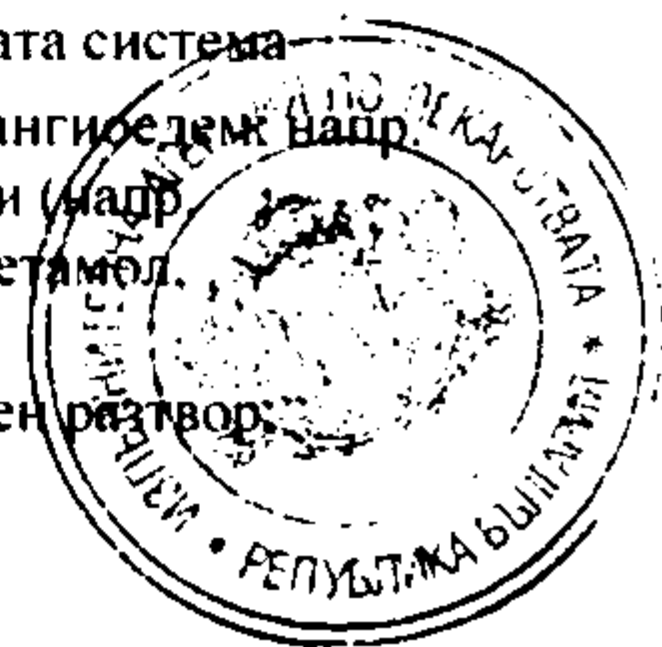
Необходимо е да се гарантира, че инжектирането на лекарството ще бъде прекъснато при първия признак на анафилактична/анафилactoидна реакция (виж точка 4.8) и че рискът от изолирана хипотензивна реакция е сведен до минимум.

По време на парентерално приложение е необходимо да се осигури пациентите да бъдат в хоризонтално положение и под внимателно наблюдение от медицинско лице. В допълнение, с цел да се избегне хипотензивна реакция, интравенозната инжекция трябва да се прилага много бавно, например не повече от 1 ml (500 mg метамизол) на минута.

4.3. Противопоказания

Амизолмет инжекционен разтвор е противопоказан при пациенти със следните състояния:

- свръхчувствителност към метамизол или други пиразолони (напр. феназон или пропифеназон) или пиразолидини (напр. фенилбутазон, оксифенилбутазон);
- данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнезата
- увредена функция на костния мозък или заболявания на хемopoетичната система
- с аналгетична астма или с аналгетична непоносимост тип уртикария-ангиоедем, напр. пациенти с данни за бронхоспазм или други анафилactoидни реакции (напр. уртикария, ринит, ангиоедем) към аналгетици като салицилати, парацетамол, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен;
- с алергия към някои от помощните вещества в Амизолмет инжекционен разтвор.



- с остра интермитентна чернодробна порфирия (риск от предизвикване на порфирия);
- с наследствен дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназата (риск от хемолиза);
- по време на третия триместър на бременността.

Продуктът Амизолмет инжекционен разтвор не трябва да се прилага парентерално на пациенти с хипотония и на хемодинамично нестабилни пациенти.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждение

Агранулоцитоза

Лечението с метамизол може да предизвика агранулоцитоза, която може да доведе до летален изход (вж. точка 4.8). Агранулоцитоза може да възникне дори когато при предишна употреба на метамизол не е имало усложнения.

Предизвиканата от метамизол агранулоцитоза е идиосинкратична нежелана реакция. Не е зависима от дозата и може да възникне по всяко време в хода на лечението, дори малко след преустановяването на лечението.

На пациентите трябва да бъдат дадени указания да преустановят лечението и да потърсят незабавно лекарска помощ, ако се появят симптоми, предполагащи агранулоцитоза (напр. висока температура, втрисане, възпалено гърло и болезнени промени в лигавиците, особено в устата, носа и гърлото или в областта на гениталиите или ануса).

Ако метамизол се приема за висока температура, някои симптоми на развиваща се агранулоцитоза могат да останат незабелязани. Аналогично, при пациенти, които са на лечение с антибиотици, симптомите също могат да бъдат маскирани.

Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи агранулоцитоза, трябва незабавно да се направи пълна кръвна картина (включително диференциално броене) и лечението трябва да се прекрати до излизането на резултатите. Ако диагнозата се потвърди, лечението не трябва да се възобновява (вж. точка 4.3).

Неутропения

В случай на неутропения (<1500 броя неутрофили на микролитър кръв или по-малко), лечението трябва да се прекрати веднага.

Панцитопения

В случай на панцитопения, лечението трябва незабавно да се прекрати.

Всички пациенти трябва да бъдат съветвани незабавно да потърсят медицинска помощ ако по време на лечението получат някакви признаци или симптоми, които предполагат кръвни дискразии (напр. обща отпадналост, инфекция, упорита треска, натъртвания, кървене, бледност).

Анафилактичен шок

Тези реакции предимно се развиват при чувствителни пациенти. Ето защо приложението на метамизол при пациенти с астма и атопия трябва да се наблюдава внимателно (виж точка 4.3).

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 бъде спряна незабавно и никога не трябва да бъде прилаган отново (вж. точка 4.3).

Анафилактични/анафилактоидни реакции

Когато се избира път на въвеждане, трябва да се има предвид, че парентералното приложение се свързва с повишен риск от анафилактични/анафилактоидни реакции.

Рискът от вероятно сериозни анафилактоидни реакции към метамизол е доказано повишен при следните пациенти (вж. точка 4.3):

- Пациенти с аналгетична астма или аналгетична непоносимост тип уртикария–ангиоедем.
- Пациенти с бронхиална астма, особено със съпътстващ риносинусит.
- Пациенти с хронична уртикария.
- Пациенти с алкохолна непоносимост, т.е. тези, които реагират на малки количества алкохолни напитки със симптоми като кихане, сълзене или силно зачервяване на лицето. Непоносимостта към алкохол може да е симптом на недиагностициран синдром на аналгетична астма.
- Пациенти със свръхчувствителност към оцветители (напр. тартразин) или консерванти (напр. бензоати).

Трябва да се смене подробна анамнеза преди приложение на метамизол.

При пациенти, за които се установи че са в особен риск от анафилактични реакции, метамизол може да бъде прилаган само след внимателна преценка на възможния риск, преценен спрямо очакваната полза. Ако метамизол се прилага в тези случаи, пациентът трябва да бъде под внимателно медицинско наблюдение и да има бърз достъп до спешна медицинска помощ.

Изолirana хипотония

Приложението на метамизол може понякога да провокира хипотонични реакции (вж. също точка 4.8). Тези реакции са дозозависими и по-често настъпват след парентерално приложение. Освен това рискът от тежки хипотонични реакции е повишен:

- ако интравенозната инжекция се прилага бързо;
- при пациенти с хипотония, с обемен дефицит или дехидратация, с нестабилно кръвообращение или с начална циркулаторна недостатъчност;
- при пациенти с висока температура.

При тези пациенти е необходим внимателен преглед и ако метамизол се прилага в такива случаи, пациентът трябва да бъде под внимателно медицинско наблюдение. Някои предпазни мерки (стабилизиране на кръвообращението) може да са необходими за намаляване на риска от хипотонични реакции.

Приложението на метамизол трябва да бъде съпроводено с внимателно наблюдение на хемодинамичните параметри при пациенти, при които задължително трябва да се избягва понижаване на кръвното налягане, например при пациенти с тежко коронарно заболяване или значителна стеноза на мозъчните съдове.

При пациенти с бъбречно или чернодробно нарушение се препоръчва да се избягват високи дози метамизол, тъй като скоростта на екскреция при тези пациенти е ограничена.

Необходимо е да се осигури, че инжектирането на лекарството ще бъде прекратено при първия признак на анафилактоидна реакция (вж. точка 4.8), интравенозната инжекция трябва да се инжектира много бавно (максимум 1 ml/min).

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 автоимуен хепатит. Повечето пациенти са се възстановили при прекратяване на лечението с метамизол; въпреки това в отделни случаи има съобщения за прогресия до остра чернодробна 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 симптомите, 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 пациент с епизод на чернодробно увреждане по време на лечение с метамизол, при което не е установена друга причина за чернодробното увреждане.

Този лекарствен продукт съдържа 32.7 mg натрий на ml инжекционен разтвор, които са еквивалентни на 1.63% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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.

Добавянето на метамизол към метотрексат може да увеличи хематотоксичността на метотрексат, особено при възрастни пациенти. Прилагането на тази комбинация следва да се избягва.

Метамизол може да понижи ефекта на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация при едновременна употреба. Следователно, тази комбинация трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи ниска доза ацетилсалицилова киселина за кардиопротекция.

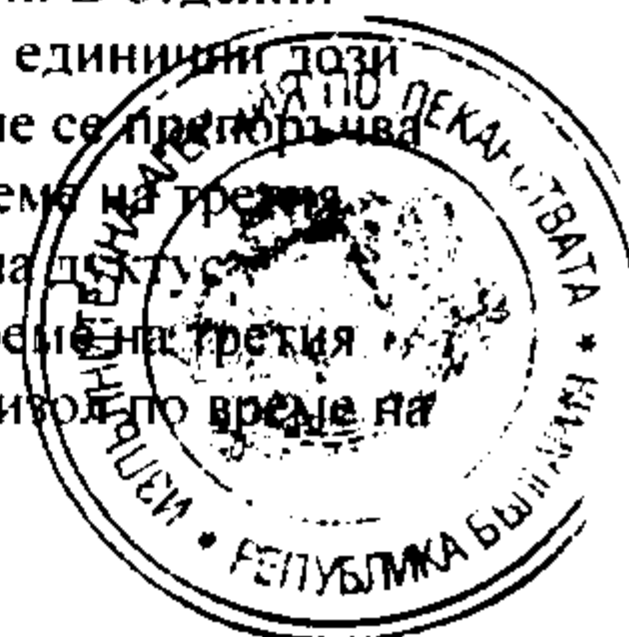
Взаимодействие с лабораторни изследвания (фалшиво ниски стойности), които използват Trinder/Trinder-подобна реакция, е съобщавано при пациенти, приемащи метамизол (напр. тестове за изследване на серумни нива на креатинин, триглицериди, HDL холестерола, пикочна киселина).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Опитът от употребата на метамизол по време на бременност е ограничен.

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

Метаболити на метамизол се екскретират 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

В препоръчителния дозов интервал, продуктът не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Приложението на по-високи от препоръчаните дози и особено в комбинация с употреба на алкохол влошава способността за реакция и концентрация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотите дадени по-долу са определени в съответствие със следните условия:

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: ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: апластична анемия, агранулоцитоза и панцитопения, включително с фатален изход, левкопения и тромбоцитопения. За тези реакции се смята, че са имунологично медиранни. Те могат да се появят дори ако лекарството е приемано многократно преди това без усложнения.

Много редки: типичните симптоми на агранулоцитоза включват възпалителни мукозни промени (напр. орофарингеални, аноректални, генитални), възпалено гърло, треска (която персистира или се появява отново).

Типичните симптоми, характерни за агранулоцитоза, могат да бъдат минимални при пациенти, получаващи антибиотично лечение.

Еритроцитната седиментация е силно увеличена, докато уголемяването на лимфни възли е умерено или липсва.

Типични симптоми на тромбоцитопения са повишена склонност към кървене и наличието на петехии по кожата и лигавиците.

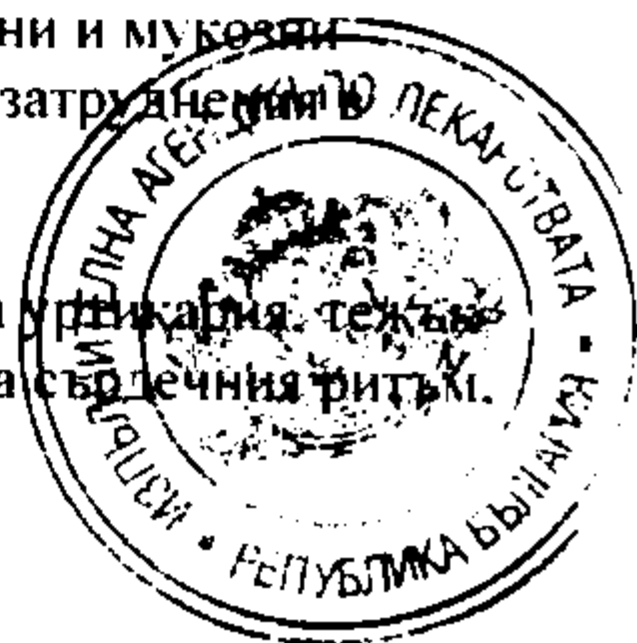
Нарушения на имунната система

Редки: метамизол може да предизвика анафилактичен шок, анафилактични/анафилктоидни реакции, които могат да бъдат тежки и дори животозастрашаващи, понякога фатални. Те могат да се появят дори ако метамизол е приеман многократно преди това без усложнения.

Анафилактичните/анафилктоидните реакции могат да се развият по време на или няколко часа след инжектиране, но обикновено се появяват в рамките на първия час след приложението.

Умерените анафилактични/анафилктоидни реакции се проявяват като кожни и мукозни симптоми (като сърбеж, парене, зачервяване, копривна треска и подуване), затруднено дишането или рядко стомашно-чревни симптоми.

Умерените реакции могат да прогресират до тежки форми с генерализирана еритема, тежък ангиоедем (също засягащ и ларинкса), тежък бронхоспазм, разстройства на сърдечния ритъм.



хипотония (понякога също и с предшестващо увеличаване на кръвното налягане), циркулаторен шок.

При пациенти със синдром на аналгетична астма, реакциите на непоносимост обикновено се проявяват като форми на астматични пристъпи.

С неизвестна честота: синдром на Kounis (заболяване на сърцето поради алергична реакция).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: влошаване на бъбречната функция

С неизвестна честота: интерстициален нефрит

В много редки случаи, особени при пациенти с история на бъбречни заболявания, може да се развие рязко влошаване на бъбречната функция (остра бъбречна недостатъчност), в някои случаи с олигурия, анурия или протеинурия. В редки случаи може да се развие остър интерстициален нефрит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обриви.

С неизвестна честота: фиксирана лекарствена ерупция, синдром на Stevens-Johnson или синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани във връзка с лечението с метамизол) (виж точка 4.4).

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

Съдови нарушения

С неизвестна честота: изолирана хипотония.

Изолирана преходна хипотония (вероятно фармакологично индуцирана без допълнителни съпътстващи признаци на анафилактична/анафилactoидна реакция) може да се развие след приложение; в редки случаи тази реакция се проявява като критично спадане на кръвното налягане. Бързото приложение на интравенозната инжекция може да повиши риска от развитие на такава хипотония.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: реакции на мястото на приложение

На мястото на приложение може да се развие болка или местни реакции. Това понякога може да включва флебит.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (виж точка 4.4)

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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9. Предозиране

При случаи на остро предозиране са съобщавани гадене, повръщане, болка в абдоминалната област, нарушена бъбречна функция/остра бъбречна недостатъчност (напр. под формата на интерстициален нефрит) и по-рядко симптоми от страна на ЦНС (замаяност, сънливост, кома, гърчове) и хипотония или дори шок и тахикардия. След приложение на по-високи високи дози елиминирането на рубазонова киселина може да предизвика червено оцветяване на урината.

Терапевтични мерки при предозиране

Няма специфичен антидот на метамизол. Ако метамизол е приет скоро, може да се направи опит за ограничаване на разпространението в организма чрез първоначална детоксикация (напр. стомашна промивка) или като се предприемат мерки за понижаване на абсорбцията (напр. активен въглен).

Основният метаболит 4-N-метиламиноантипирин може да бъде елиминиран чрез хемодиализа, хемофилтрация, хемоперфузия или плазмена филтрация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пиразолони, метамизол натрий
АТС код: N02BB02

Метамизол е аналгетик с аналгетичен, антипиретичен и спазмолитичен ефекти, чиято употреба не води до пристрастяване. Механизмът на действие не е напълно изяснен. Някои резултати от тестове показват, че метамизол и основният метаболит (4-N-метиламиноантипирин) вероятно имат комбиниран централен и периферен механизъм на действие.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метамизол и неговите производни не е напълно изследвана, следните данни могат да бъдат представени: след перорално приложение метамизол се хидролизира напълно в червата до активния метаболит 4-метиламиноантипирин (МАА).

Бионаличността на МАА е приблизително 90% и е малко по-висока след перорално приложение при сравнение с интравенозно приложение. Фармакокинетиката на МАА не се променя значително, когато метамизол е приет с храна.

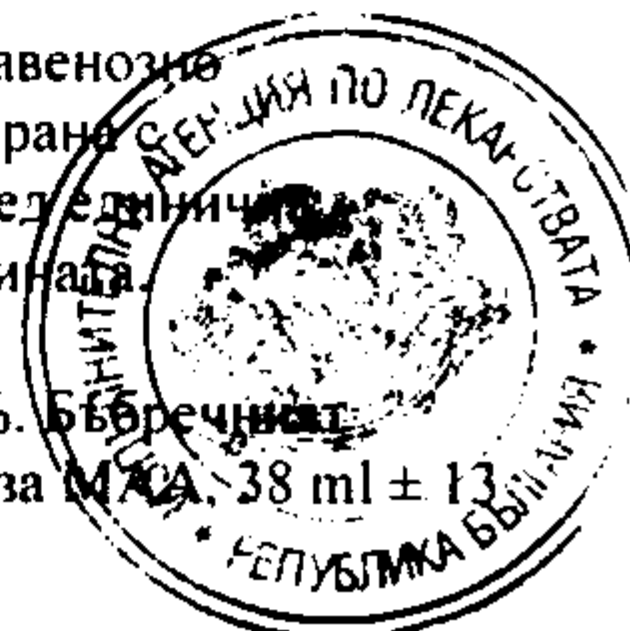
Клиничният ефект се дължи главно на МАА и в известна степен на метаболита 4-аминоантипирин (АА).

Стойностите на AUC на АА са около 25% от AUC стойностите на МАА. Вероятно метаболитите 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формиламиноантипирин (FAA) нямат клиничен ефект. Трябва да се има предвид, че фармакокинетиката на всички метаболити е нелинейна и е необходимо провеждането на допълнителни изследвания. При краткотрайно лечение кумулирането на метаболитите е незначително.

Свързването с плазмените протеини е било 58% за МАА, 48% за АА, 18% за FAA и 14% за ААА.

Плазменият полуживот на метамизол е приблизително 14 минути след интравенозно приложение. Приблизително 96% от приложената интравенозно доза, маркирана с радиоактивен изотоп, се екскретира чрез урината и 6% в изпражненията. След единична перорална доза са идентифицирани 85% от метаболитите екскретирани в урината.

От тях, МАА е $3\% \pm 1\%$, АА е $6\% \pm 3\%$, ААА е $26\% \pm 8\%$ и FAA е $23\% \pm 4\%$. Бъбречният клирънс след еднократна перорална доза от 1 g метамизол е $5 \text{ ml} \pm 2 \text{ ml/min}$ за МАА, $38 \text{ ml} \pm 13$



ml/min за AA, $61 \text{ ml} \pm 8 \text{ ml/min}$ за AAA и $49 \text{ ml} \pm 5 \text{ ml/min}$ за FAA. Съответстващото време на плазмен полуживот е $2.7 \pm 0.5 \text{ h}$ за MAA, $3.7 \pm 1.3 \text{ h}$ за AA, $9.5 \pm 1.5 \text{ h}$ за AAA и $11.2 \pm 1.5 \text{ h}$ за FAA.

При пациенти в старческа възраст, AUC нараства 2-3 пъти. При пациенти с чернодробна цироза плазменият полуживот на MAA и FAA след еднократна перорална доза се удължава 3 пъти (10 h), докато плазменият полуживот на AA и AAA не се увеличава в такава степен.

Не са провеждани обширни изследвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Наличните данни показват, че елиминирането на някои метаболити (AAA и FAA) е забавено.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Минимална LD на метамизол при мишки и плъхове: приблизително 4000 mg/kg телесно тегло след перорално приложение; приблизително 2300 mg метамизол/kg телесно тегло или 400 mg MAA/kg телесно тегло след интравенозно приложение.

Признаци на интоксикация включват: тахипнея, седиране и предсмъртни гърчове.

Хронична токсичност

Плъхове (150 mg/kg телесно тегло дневно) и кучета (50 mg/kg телесно тегло дневно) са понесли интравенозни инжекции в продължение на 4 седмици.

Проучвания за хронична токсичност след перорално приложение са провеждани при плъхове и кучета за период от 6 месеца. Дневни дози до 300 mg/kg телесно тегло при плъхове и до 100 mg/kg телесно тегло при кучета не предизвикват каквито и да било симптоми на интоксикация. По-високи дози предизвикват и при двата вида промени в клиничната химия на серума и хемосидероза на черния дроб и слезката, наблюдавани са също и признаци на анемия и костно-мозъчна токсичност.

Мутагенност

В литературата са описани както положителни така и отрицателни резултати. Въпреки това, *in vitro* и *in vivo* проучвания с определени селектирани материали Hoechst не показват признаци на мутагенен ефект.

Карциногенност

Изследвания на продължителността на живота на плъхове и NMRI плъхове не са доказали карциногенен ефект на метамизол.

Репродуктивна токсичност

Проучвания проведени с плъхове и зайци не показват тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Инжекционният разтвор може да се разрежи с 5% глюкоза, 0.9% разтвор на NaCl или Рингеров разтвор. Тези разтвори трябва да се приложат незабавно, тъй като стабилността им е ограничена.

Поради възможна несъвместимост разтворът на метамизол не трябва да се прилага едновременно с други инжекционни лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

3 години



6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Ампули от тъмно стъкло, тип I, с вместимост 2 ml и 5 ml във вложка от PVC, опаковани в картонена кутия. Ампулите са снабдени с едноточково рязане (OPC).

Размери на опаковката: 10 x 2 ml; 10 x 5 ml; 5 x 2 ml; 5 x 5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110426

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

Дата на първо разрешаване: 14.07.2011

Дата на последно подновяване: 21.11.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 11/2024

