

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000440
ВС/МА/МР	- 67525 17-01-2025
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Проалгин 500 mg таблетки
Proalgin 500 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg метамизол натрий (metamizole sodium).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 74,5 mg пшенично нишесте и 36,94 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки с диаметър 13 mm и делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Краткосрочно симптоматично лечение на болка с различен произход и интензивност, когато други средства са неефективни или противопоказани – главоболие, зъбобол, ставни и мускулни болки и възпаления; невралгии и неврити, посттравматична и постоперативна болка, вкл. след изгаряния; болка при бъбречна и жлъчна дискинезия; дисменорея;
- За краткосрочно понижаване на висока телесна температура, когато други средства са неефективни или противопоказани.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Възрастни и юноши на 15 години или по-големи (> 53 kg) могат да приемат до 1 000 mg метамизол като единична доза, която може да се приема до 4 пъти дневно през интервали от 6-8 часа, което съответства на максимална дневна доза 4 000 mg.

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	таблетки	mg	таблетки	mg
> 53	≥ 15 години	1-2	500-1 000	8	4 000

Педиатрична популация

Проалгин не се препоръчва при деца на възраст под 15 години поради фиксираното количество от 500 mg метамизол, съдържащо се в една таблетка. Предлагат се други лекарствени форми/количества на активното вещество в дозова единица, които могат да бъдат подходящо дозирани при по-малки деца.

Специални популации

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.

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 понижаване 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 и продължителност на приложение

Препоръчително е продуктът да се приема след нахранване, при необходимост и преди хранене. Таблетките се приемат цели, с достатъчно количество течност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други пиразолони или пиразолидини;
- Данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнезата;
- Увредена функция на костния мозък или заболявания на хемопоезичната система;
- Бронхиална астма;
- Генетично обусловена недостатъчност на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата;
- Остра чернодробна порфирия;
- Деца под 3-годишна възраст и такива с телесно тегло < 5 kg;
- Тежки чернодробни и бъбречни заболявания;
- Последен триместър на бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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. Тя е зависима от дозата и може да възникне по всяко време в хода на лечението, дори веднага 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).

При продължително и често приложение на аналгетици (над 3 месеца) може да се развие главоболие или да се влоши съществуващо такова. Главоболието предизвикано от свръхупотреба на аналгетици не трябва да бъде купирано с повишаване на дозата. Необходимо е прекратяване на приема на аналгетика и консултация с медицински специалист.

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 остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация.

Механизмът на индуцираното от метамизол чернодробно увреждане не е изяснен напълно, но данните показват имуноалергичен 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).



Анафилактичен шок и тромбоцитопения

Приемът на метамизол може да предизвика, макар и в редки случаи, животозастрашаващи нежелани реакции като анафилактичен шок.

При пациентите с анамнеза за анафилактични и други имунно обусловени реакции към метамизол трябва да се има пред вид повишения риск за подобни реакции към други пиразолонови производни и пиразолидини.

В случай, че е налице клинична симптоматика, суспектна за развитие на тромбоцитопения, приложението на продукта трябва да бъде преустановено незабавно и да се извършат подходящи лабораторни изследвания.

Рискът от тежки анафилactoидни реакции е по-висок при пациенти, страдащи от:

- астма, свързана с прием на аналгетици или непоносимост към аналгетици, проявяваща се с реакции от типа уртикария-ангиоедем;
- бронхиална астма, особено съпроводена с риносинусит и назална полипоза;
- хронична уртикария;
- непоносимост към оцветители (напр. тартразин) или консерванти (напр. бензоат);
- непоносимост към алкохол (анамнеза за реакции като сълзене, кихане и интензивно зачервяване на лицето при консумация и на малки количества алкохолни напитки). Такава непоносимост към алкохол може да бъде показател за предишен недиагностициран аналгетично свързан астма-синдром;
- треска.

Хипотензивни реакции

Метамизол може да предизвика хипотензивни реакции, които могат да бъдат и дозозависими. Предшестваща хипотония, дехидратация, нестабилна кръвна циркулация и начална циркулаторна недостатъчност (напр. множествена травма, сърдечен инфаркт) изискват повишено внимание и контролиране на състоянието. За намаляване на риска от хипотензивни реакции е необходимо да влязат в съображение превантивни мерки, напр. стабилизиране на циркулацията. Метамизол трябва да бъде използван внимателно и при контролиране на хемодинамичните показатели при пациентите, при които понижението на кръвното налягане трябва да бъде обезателно избегнато (тежки коронарни заболявания или стеноза на съдовете, свързани с мозъчното кръвоснабдяване).

При пациенти с неоплазии приложението на продукта изисква стриктен и регулярен контрол на броя на левкоцитите с оглед превенция на левкопения.

Продуктът се прилага само под лекарски контрол при болни с увредена бъбречна и чернодробна функция при строга оценка на съотношението полза/риск.

При прием на метамизол урината може да се оцвети в червено.

Помощни вещества

Пшенично нишесте

Пшеничното нишесте в този лекарствен продукт съдържа съвсем малки количества глютен (счита се че не съдържа глютен) и е много малко вероятно да предизвика проблеми при пациенти с цьолиакия. Една таблетка съдържа не повече от 7,45 микрограма глютен. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 36,94 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 1,85% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложен еднократно, метамизол потиска лекарствения метаболизъм, а при по-продължителен прием може да индуцира някои лекарствометаболизиращи ензими, което налага преоценка на влиянието му върху метаболизма на други лекарствени средства.

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.

Едновременната употреба с хлорпромазин може да доведе до риск от тежка хипотермия.

За продуктите от групата на пиразолоните е известно, че могат да взаимодействат с перорални антикоагуланти, каптоприл, литий, метотрексат и триамтерен, което е възможно да доведе до промени в ефикасността им. Степента на тези промени не е известна.

Рискът от алергии е по-висок при едновременно приемане на продукта с други температуропонижаващи, противоболкови и противовъзпалителни средства.

Съществува риск от увреждане на белия кръвен ред при приемане с лекарства, потискащи костномозъчната функция, като продукти, съдържащи злато, антинеопластични средства. Честотата на нарушенията в левкопоезата се увеличава.

Невролептиците и седативните средства повишават противоболковото действие на метамизол.

Някои антидепресанти, пероралните контрацептиви и алопуринол забавят метаболизма на метамизол и могат да повишат неговата токсичност.

Метамизол може да намали антитромботичното действие на ацетилсалициловата киселина в ниска доза при едновременната им употреба. Поради това метамизол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниска доза ацетилсалицилова киселина за кардиопротекция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

Приложен в препоръчителните дози метамизол не повлиява способността за концентрация на вниманието и реакциите. От гледна точка на безопасността, при приложение на метамизол в най-високите допустими дози, продуктът следва да бъде прилаган с повишено внимание поради възможността шофирането, работата с машини и извършването на други потенциално рискови активности да бъдат нарушени. Това се отнася особено за случаите, при които по време на приема се консумира алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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).

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: 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, хемолитична анемия, пурпура;

Много редки – агранулоцитоза или тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Редки - Анафилактоидни или анафилактични реакции*. По-леките реакции се манифестират с типични кожни и лигавични изменения и симптоми (сърбеж, чувство на парене, възпаление, уртикария, подуване), диспнея и много рядко – гастроинтестинални нарушения. В някои случаи те могат да прогресират до генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (вкл. ларингеален), тежък бронхоспазм, тежки ритмични нарушения, рязко и значимо понижение на артериалното налягане (в някои случаи предхождано от неговото покачване). При поява на кожни реакции, приемът на продукта трябва да бъде преустановен незабавно.

Много редки - аналгетик-предизвикан астма синдром;

С неизвестна честота – анафилактичен шок*.

*Тези реакции се наблюдават предимно при парентерално приложение и могат да бъдат тежки и животозастрашаващи, в някои случаи дори фатални. Те могат да възникнат дори ако преди това метамизол е понасян без усложнения.

Нарушения на нервната система

Редки –епилептиформени гърчове при високи дози;

С неизвестна честота – виене на свят.

Сърдечни нарушения

Редки – сърдечна аритмия.



С неизвестна честота – тахикардия, синдром на Кунис.

Съдови нарушения

Нечести – хипотензивни реакции по време или след приема. Някои от тях могат да доведат до значимо понижаване на артериалното налягане. В отделни случаи на хиперпирексия, в зависимост от приложената доза, може да се развие критично понижение на артериалното налягане, без признаци на реакции на свръхчувствителност.

Много редки – циркулаторен шок.

С неизвестна честота – цианоза.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки – диспнея.

Стомашно-чревни нарушения

Много редки – затруднено преглъщане;

С неизвестна честота – гастроинтестинални симптоми, като загуба на апетит, гадене, повръщане.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки – хипербилирубинемия;

С неизвестна честота – холестаза, иктер, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести – кожен екзантем;

Редки – алергични кожни реакции, обрив, макулопапулозен екзантем;

Много редки – епидермолиза, лабиален херпес, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell;

С неизвестна честота – лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки – остро нарушения на бъбречната функция, много рядко протеинурия, олиго- или анурия или остра бъбречна недостатъчност; остър интерстициален нефрит.

Изследвания

Редки – повишаване на някои трансминази, червено оцветяване на урината.

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При остро предозиране са били наблюдавани следните клинични прояви – гадене, повръщане, коремна болка, нарушения на бъбречната функция/остра бъбречна недостатъчност (с картина на интерстициален нефрит), цианоза, епилептиформни гърчове и много рядко симптоми от страна на ЦНС (замайване, сънливост, гърчове, кома), тахикардия, високостепенна хипотония, водеща до шок.

Мерки



Не е известен специфичен антидот. Първите мерки при интоксикация са предизвикване на повръщане, стомашна промивка, приложение на активен въглен, последвано от симптоматично лечение. Основният метаболит (МАО) може да бъде елиминиран посредством хемодиализа, хемофилтрация, хемоперфузия или плазмена филтрация. Лечението на интоксикацията с оглед превенция на тежките усложнения изисква стриктно лекарско наблюдение и прилагане на подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група – Аналгетици-антипиретици, пиразолони, АТС код N02BB2

Метамизол притежава силно изразен аналгетичен и антипиретичен ефект и умерено, противовъзпалително действие. В експериментални условия той превишава ефектите на ацетилсалициловата киселина, индометацин, парацетамол.

Метамизол има спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на матката, жлъчката, жлъчните и пикочните пътища.

Продуктът предизвиква аналгезия предимно от периферен тип (потиска синтеза на ендогенни алгогени), повлиява прага на възбудимост в таламуса и провеждането на болкови екстеро- и интероцептивни импулси в ЦНС.

Подобно на ацетилсалициловата киселина метамизол потиска биосинтезата на простагландините, инхибирайки циклооксигеназата. Счита се, че централно-аналгетичното действие на метамизол се дължи на инхибиране на аденилатциклазното активиране или блокиране на Ca^{2+} инфлукс в ноцицепторите.

Има данни, че той усилва отделянето на бета-ендорфини, атакува процесите на окислителното фосфорилиране в митохондриите, потиска продукцията на хистамин, серотонин, брадикинин и други биологично активни вещества.

По механизъм на действие метамизол се отличава от класическите нестероидни противовъзпалителни средства, тъй като освен по горния механизъм, той пряко блокира възпалителната хипералгезия.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, метамизол се резорбира бързо и пълно, като веднага се хидролизира напълно до фармакологично активния метаболит 4-метил-амино-антипирин (МАО), бионаличността на който е почти 90%. Едновременното приложение с храна няма релевантен ефект върху кинетиката на метамизол. Клиничната ефективност се дължи основно на МАО, който впоследствие се метаболизира в черния дроб до 4-формил-амино-антипирин (ФАА) и 4-амино-антипирин (АА). АА от своя страна се подлага на ацетилиране в резултат на което се образува 4-ацетил-амино-антипирин (ААА). Всичките четири метаболита се намират в цереброспиналната течност и се екскретират с майчиното мляко. Степента на свързване с плазмените протеини е както следва: МАО – 57,6%, АА – 47,9%, ФАА – 17,8%, ААА – 14,2%. Метаболитите се излъчват основно с урината, като за ФАА и ААА този показател е около 60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Средната летална доза на метамизол, въведен интраперитонеално е 3 437 mg/kg, а перорално – над 5 000 mg/kg. Сравнен с амидофен и ацетилсалицилова киселина, той е много по-малко токсичен. В опити, проведени за субакутна и хронична токсичност, с неколkokратно по-високи дози



терапевтични дози, метамизол не повлиява поведението, не променя клинико-лабораторните и морфологични данни.

Метамизол, приложен в опити с експериментални животни в дози, близки до терапевтичните дози при хора, проявява ембриотоксично и тератогенно действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пшенично нишесте

Талк

Магнезиев стеарат

Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер от PVC/Al фолио. По 1 или 2 блистера в кутия.

6.6 Специални условия при изхвърляне и работа.

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9

1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20000440

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

Дата на първо разрешаване: 26.07.2000 г.



Дата на последно подновяване: 03.11.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

