

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МЕДИЦИНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9900303
Разрешение №	67830
BG/MA/MP -	14-02-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Analgin 500 mg/ml solution for injection
Аналгин 500 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа активно вещество метамизол натрий (*metamizole sodium*) 1 000 mg.
Всяка ампула от 5 ml съдържа активно вещество метамизол натрий (*metamizole sodium*) 2 500 mg.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- За краткотрайно повлияване на остри, умерено силни до силни болки от различен произход.
- Като антипиретично средство при състояния, съпроводени с висока температура, неповлияваща се от друга терапия.

Парентерално приложение е показано само когато пероралното приложение е невъзможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: интрамускулно, интравенозно.

Инжекционният разтвор трябва да се прилага под строг лекарски контрол и готовност за оказване на спешна помощ, поради риск от поява на анафилактичен шок при пациенти със свръхчувствителност към метамизол или пиразолонови производни.

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.

Възрастни и деца над 15 години

Възрастни и юноши на възраст над 15 години (> 53 kg) могат да получават до 1 000 mg като единична доза.

Деца и юноши до 14 годишна възраст

При 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.

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 минути след парентерално приложение.

С цел да се сведе до минимум рискът от хипотензивна реакция, интравенозната инжекция трябва да се прилага много бавно.

В следващата таблица са показани препоръчителните единични дози и максималните дневни дози в



зависимост от телното или възрастта:

Телесно 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 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 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.

Продължителност на лечението

Продължителността на приложението се определя в зависимост от вида и тежестта на заболяването. При по-продължителна терапия с метамизол е необходимо редовно мониториране на кръвната картина, включително диференциална кръвна картина.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество метамизол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнезата;
- Остра чернодробна порфирия;
- Глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназна недостатъчност (опасност от хемолiza);
- Тежки чернодробни и/или бъбречни заболявания;
- Увредена функция на костния мозък или заболявания на хемопоеичната система;
- Хипотензивни състояния и хемодинамична нестабилност;
- Трети 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. 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).

Лечението с метамизол се провежда само за кратък период или в случаите, когато очакваната полза превишава риска от възникване на нежелани лекарствени реакции, или няма друг алтернативен метод за лечение.

Аналгин съдържа пиразолоновото производно метамизол, при което съществува малък, но животозастрашаващ риск от поява на шок (вж. точка 4.8).

Пациенти с анамнеза за метамизол-анафилактоидни реакции са с повишен риск от развитие на такива реакции при приложение на ненаркотични аналгетици.

Метамизол може да предизвика тромбоцитопения (вж. точка 4.8).

Парентералното приложение на метамизол е свързано с по-висок риск от анафилактични, респ. анафилактоидни реакции.

Рискът от възникване на анафилактоидни реакции при приложение на метамизол е значително по-висок при пациенти с:

- аналгетичен астма-синдром или аналгетична идиосинкразия от уртикария – ангиоедем тип;
- бронхиална астма, особено при съпътстващ риносинусит и полипи на носа;
- хронична уртикария;
- идиосинкразия спрямо оцветители (напр. тартразин), съответно консерванти (напр. бензоати);
- алкохолна непоносимост. Такива пациенти реагират на минимален прием на алкохолни напитки със симптоми като кихане, сълзене на очите и силно смущение на зрението. Подобна алкохолна непоносимост може да бъде признак за недиагностициран синдром на аналгетична астма.

Метамизол може да провокира хипотонични реакции (вж. точка 4.8). Тези реакции са дозозависими и се наблюдават по-често при парентерално приложение в сравнение с перорално. Рискът от такива реакции е повишен и при:

- пациенти с предхождаща хипотония, намален водно-електролитен обем или дехидратация, нестабилна хемодинамика или циркулаторна недостатъчност (напр. при пациенти с инфаркт или политравма);
- пациенти с висока температура.

При такива пациенти се налага внимателна преценка на необходимостта от приложение и строг контрол. Могат да се наложат предпазни мерки (напр. стабилизиране на кръвообращението) с цел намаляване на риска от хипотензия.

Метамизол трябва да се прилага само под внимателния контрол на хемодинамичните параметри при пациенти, при които е наложително да се избегне понижаване на кръвното налягане, напр. коронарна болест на сърцето или значима стеноза на мозъчните съдове.

Метамизол трябва да се прилага само след строга преценка на съотношението полза/риск и да се предприемат съответните предпазни мерки при пациенти със смущения на бъбречната или чернодробна функции (вж. точка 4.2).



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 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 32,7 mg натрий на всеки ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 1,6% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Кумаринови антикоагуланти. При едновременно приложение метамизол може да понижи активността на кумариновите антикоагуланти в резултат на ензимна индукция.

Хлорпромазин и други фенотиазинови производни. При едновременно приложение с метамизол съществува риск от поява на тежка хипотермия.

Хлорамфеникол и други миелотоксични продукти. При едновременно приложение с метамизол съществува повишен риск от поява на миелосупресия.

Ензимните индуктори (барбитурати, глутетимид, фенилбутазон) могат да намалят ефекта на метамизол.

Депресанти на ЦНС при комбинация с метамизол засилват аналгетичния му ефект.

Действието на трициклически антидепресанти (психофорин, амитриптилин), орални контрацептиви, средства, аналгетици, алопуринол и алкохол се потенцира при едновременно приложение с метамизол.



За класа на пиразолоновите производни е известно, че може да имат взаимодействия с каптоприл, литий, метотрексат и триамтерен, както и да променят ефективността на антихипертензивните продукти и на диуретиците. До каква степен метамизол води до тези 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

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

При прилагане на високи дози Аналгин, не се препоръчва управление на моторни превозни средства или работа с машини, изискващи активно внимание, тъй като е възможно да повлияе неблагоприятно вниманието и да наруши реакциите при неочаквани ситуации.

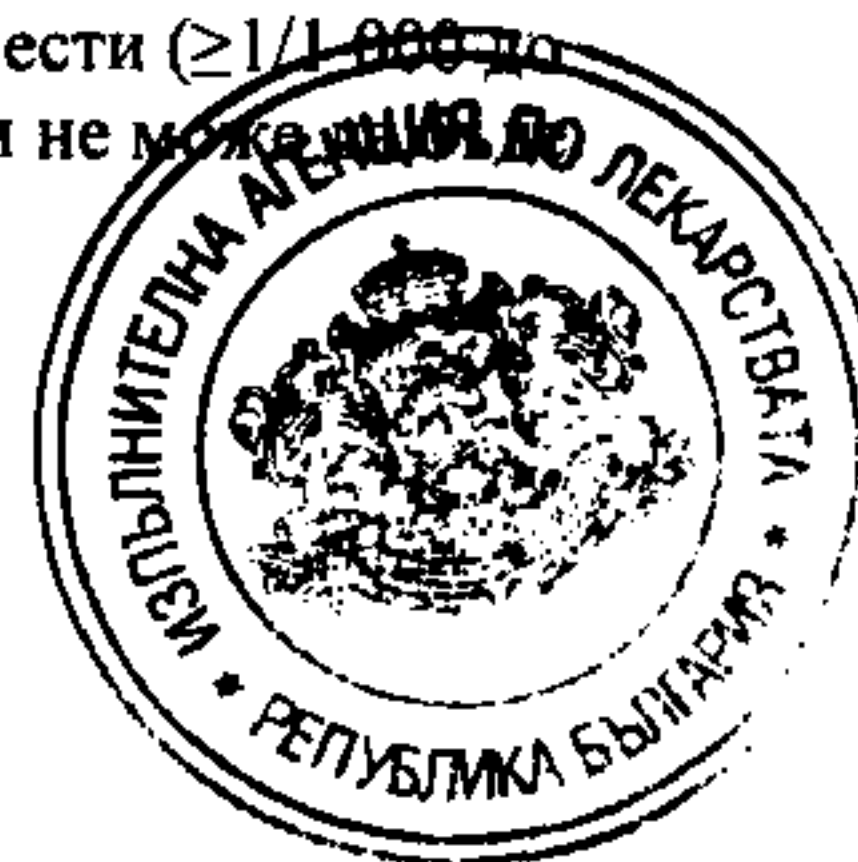
4.8 Нежелани лекарствени реакции

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 $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: левкопения.



Много редки: агранулоцитоза, тромбоцитопения, хемолитична анемия, апластична анемия.

Нарушения на имунната система

Нечести: фиксирана лекарствена екзантема.

Редки: макулопапулозен обрив, анафилактични или анафилктоидни реакции, особено след парентерално приложение. Такива реакции могат да се развият по време на инжектирането или непосредствено след него, но могат да се появят и часове по-късно. Обичайно те настъпват предимно по време на първия час след прилагането. По-леките реакции се манифестират с типични реакции на кожата и лигавицата (напр. сърбеж, парене, зачервяване, уртикария, отоци), диспнея и рядко гастроинтестинални оплаквания. Такива по-леки реакции могат да преминат в по-тежки форми с генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (вкл. ларингеален), тежък бронхоспазм, смущения на сърдечния ритъм, понижаване на кръвното налягане (понякога с предхождащо повишаване на кръвното налягане).

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

Много редки: астматичен пристъп (при пациенти с аналгетична астма); циркулаторен шок.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия, цианоза.

Съдови нарушения

Нечести: хипотония.

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: гадене, повръщане, коремни болки и дискомфорт, в редки случаи улцерации и кървене.

Хепатобилиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

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).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: протеинурия, олигурия, анурия, полиурия, интерстициален нефрит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

При парентерално приложение могат да се появят болки на мястото на приложение и локални реакции, много рядко дори флебити.

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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране: гадене, повръщане, болки в абдоминалната област, хипотония, анурия, бъбречна и чернодробна недостатъчност.



По-рядко се наблюдават симптоми от страна на централната нервна система като световъртеж, сомнолентност, кома, гърчове; понижаване на кръвното налягане; възможно е развитието на тежък шок и тахикардия.

След много високи дози отделянето на рубазонова киселина може да причини оцветяване в червено на урината.

Лечение: Прилага се симптоматично лечение съобразно състоянието на пациента: форсирана диуреза, дихателна реанимация, противошокови средства, рехидратация. Главният метаболит (4-N-метиламиноантипирин) може да се елиминира чрез хемодиализа, хемофилтрация, хемоперфузия или плазмена филтрация. Специфичен антидот няма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици. Пиразолони, АТС код: N02BB02

Метамизол натрий е аналгетик от групата на пиразолоните с изразено аналгетично и антипиретично действие. Притежава слабо изразена противовъзпалителна активност, както и леко спазмолитично действие. Основният механизъм на действие е потискане на простагландиновата синтеза по пътя на инхибиране на циклооксигеназата. Стимулира освобождаването на бета-ендорфини, понижава нивото на ендогенните пирогени и повлиява директно терморегулаторния център в хипоталамуса.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: След интрамускулно приложение бързо и пълно се резорбира. Обезболяващият ефект настъпва бързо.

Разпределение: Свързва се с плазмените протеини в 50-60%. Премахва хематоенцефалната и плацентарната бариери. Обем на разпределение - около 0,7 l/kg.

Биотрансформация: Подлага се на интензивна биотрансформация в черния дроб. Основният му метаболит 4-метил-амино-антипирин се метаболизира в черния дроб до други метаболити, включително до 4-амино-антипирин (АА), който е фармакологично активен. Максимални плазмени концентрации (по отношение на всички метаболити) се установяват след около 30 до 90 min.

Елиминиране: Отделя се през бъбреците под формата на метаболити, като само 3% от излъченото количество метамизол е в непроменен вид. Време на полуживот около 10 часа.

Пациенти с чернодробни нарушения: Времето на полуживот на активния метаболит МАА при пациенти с чернодробни нарушения е удължено около 3 пъти. При тези пациенти се препоръчва лечение с по-ниски дози метамизол.

Пациенти с бъбречни нарушения: При пациенти с нарушена бъбречна функция се наблюдава понижена степен на елиминиране на някои метаболити. При тези пациенти се препоръчва лечение с по-ниски дози метамизол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При шестмесечно третиране на експериментални животни с метамизол в доза 100 mg/kg е установено, че той не предизвиква токсични прояви и патологични изменения в клиничните лабораторните показатели на опитните животни. При плъхове, третирани с метамизол в максимална дневна доза 900 mg/kg, се наблюдават промени в кръвната картина (намаление на броя на тромбоцити и еритроцити, увеличение на ретикулоцитите, хемосидероза). Мутагенното действие на метамизол не е проучено достатъчно.



При проучвания върху плъхове не са установени данни за наличие на канцерогенен ефект.
Има данни за тератогенен ефект при опитни животни след третиране с високи дози метамизол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Инжекционният разтвор на метамизол натрий не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарствени продукти поради възможни несъвместимости.

6.3 Срок на годност

5 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.

Да не се замразява!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт се дозира в ампули от кафяво стъкло (Тип I), с вместимост 2 ml и 5 ml, с маркировка за отваряне на ампулата. На всяка ампула е фиксиран самозалепващ се етикет.

За ампули по 2 ml – кутии от 5, 10, 50 и 100 ампули.

По 5 (пет) или 10 (десет) ампули се опаковат в блистер от PVC фолио.

1 (един), 5 (пет) или 10 (десет) блистера се опаковат в картонена кутия, заедно с листовка.

За ампули по 5 ml – кутии от 5, 10 или 50 ампули.

По 5 (пет) или 10 (десет) ампули се опаковат в блистер от PVC фолио.

1 (един) или 5 (пет) блистера се опаковат 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

Reg. № 9900303

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



01.09.99

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2025

