

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
КБМ Рег. №	20130239
Разрешение №	69707 12-09-2025
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Спазмалгон Комплекс 400 mg/60 mg/40 mg прах за перорален разтвор в саше
Spasmalgon Complex 400 mg/60 mg/40 mg powder for oral solution in sachet

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 400 mg метамизол натрий монохидрат (metamizole sodium monohydrate), 60 mg кофеин (caffeine) и 40 mg дротаверинов хидрохлорид (drotaverine hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: захароза 2,07 g и натрий 40,48 mg в една доза. В състава на аромат череша се съдържа глюкоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор в саше

Светложълт прах с аромат на череша.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Спазмалгон Комплекс се прилага при възрастни и юноши над 15 години за краткосрочно лечение на силно изразено главоболие, рефрактерно на лечение с други аналгетици.

Спазмалгон Комплекс е предназначен за употреба при възрастни и юноши над 15 години за симптоматично лечение на:

- болка с висока интензивност от различен произход;
- болки, свързани със спазми на гладката мускулатура на:
 - пикочно-половата система (бъбречна колика, дисменорея),
 - храносмилателен тракт (чревни колики, синдром на раздразнените черва),
 - жлъчни пътища (холецистит, възпаление на жлъчните пътища), когато употребата на други лекарства е противопоказана или неефективна.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши над 15 години:

Еднократна доза 1 саше. В зависимост от интензитета на болката и постигнатия контрол над нея, дозата може да бъде повторена след интервал от 8 часа. Максимална дневна доза 3 сашета.

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 метаболитите и 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 приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за краткосрочно приложение.

Начин на приложение

Съдържанието на едно саше се разтваря в чаша с достатъчно количество вода, разбърква се добре до получаване на хомогенен разтвор, който се приема през устата.

Приема се независимо от времето на хранене.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните или някои от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- Свръхчувствителност към други лекарства от групата на пиразолоните или пиразолидините (феназон, пропиофеназон, фенилбутазон, оксифеназон);
- Анамnestични данни за реакции на свръхчувствителност към аналгетици, антипиретици или НСПВС;
- Тежки бъбречни и чернодробни заболявания;
- Пептична язва и анамнеза за гастроинтестинална хеморагия;
- Данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнезата;
- Увредена функция на костния мозък или заболявания на хемopoетичната система;
- Генетичен дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа (съществува риск от хемолиза);
- Остра чернодробна порфирия (съществува риск от остър пристъп);
- Трети триместър на бременността;
- Деца и юноши на възраст под 16 години.

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 лечение.



трябва да се прекрати до излизането на резултатите. Ако диагнозата се потвърди, лечението не трябва да се възобновява (вж. точка 4.3).

Реакции от страна на имунната и хемопоетичната система

Преди приложението на продукта трябва да бъде снета подробна анамнеза, като при лицата с повишен риск от анафилактични и други имунологични реакции, свързани с приема на аналгетици или НСПВС, лекарството следва да се прилага при точна оценка на съотношението полза/риск.

Рискът от тежки анафилактоидни реакции е по-висок при:

- пациенти с астма, свързана с прием на аналгетици или при такива с известна непоносимост към аналгетици, проявяваща се с реакции от типа уртикария-ангиоедем;
- пациенти с бронхиална астма, особено придружена с риносинусит и назална полипоза;
- лица, страдащи от хронична уртикария;
- лица с непоносимост към оцветители (напр. тартразин), консерванти (напр. бензоати);
- лица с непоносимост към алкохол (анамнестични данни за поява на 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.

При пациенти с повишен риск от анафилактични реакции е необходимо строго мониториране на тези пациенти и евентуално осигуряване на мерки за спешна помощ.

При пациенти, приемащи антибиотици, клиничните прояви на агранулоцитозата (повишена температура, втрисане, възпалителни и болезнени изменения по лигавицата на устната и носна кухина, гърлото, гениталиите, ануса, влошаване на общото състояние, значително повишени стойности на СУЕ, намален брой или липсващи гранулоцити) могат да бъдат слабо изразени.

Хипотония, циркулаторен колапс и други нарушения от страна на сърдечно-съдовата система
Метамизол може да предизвика хипотензивни реакции, които могат да бъдат и дозозависими (вж. т. 4.8.). Вероятността за тяхната поява е по-висока при парентерално приложение. Поради съдържанието и на дротаверин, продуктът следва да се прилага с особено внимание при пациенти с хипотония.

Предшестващата хипотония, дехидратация, хиперпирексия, нестабилна кръвна циркулация и начална циркулаторна недостатъчност (напр. множествена травма, сърдечен инфаркт) изискват повишено внимание и контролиране на състоянието, тъй като рискът от развитие на хипотония след прием на метамизол в тези случаи е по-висок.

За намаляване на риска от хипотензивни реакции е необходимо да се обмислят 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, напр. такива с тежки коронарни заболявания или високостепенна стеноза на мозъчните съдове.

Метамизол трябва да се прилага с внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, като тежки ритъмни нарушения, ИБС, особено пресен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност (тези заболявания изискват периодичен лекарски контрол).

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 при липса на 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).

Други

Продуктът се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция (при възрастни пациенти екскрецията на метамизол от организма може да бъде забавена).

При редовно приемане на обезболяващи продукти, особено такива, съдържащи различни лекарствени комбинации, може да настъпи увреждане на бъбреците, в някои случаи до развитие на бъбречна недостатъчност (т.н. аналгетична нефропатия). Продължителното прилагане на продукта при болни с бъбречни увреждания изисква внимание.

При лечение с този продукт е необходимо да се има предвид, че е възможно повлияване на психофизиологичното състояние на пациентите при едновременен прием на алкохол и лекарства, потискащи функцията на ЦНС.

Поради съдържанието на кофеин в лекарството може да се наблюдава безсъние, нервност и повишена диуреза. По тази причина допълнителният прием на кофеин с кафе, шоколад и чай трябва да бъде съобразен с размера на приеманата доза от лекарството.

Необходимо е специално внимание при пациенти, които са тревожни, възбудени, имат тремор, артериална хипертония или страдат от безсъние. Лечението следва да се прекрати, ако се появят палпитации или тахикардия.

Възможно е да се появи или да се влоши налично главоболие след продължително лечение (повече от 3 месеца) при използване на аналгетици през ден или по-често. Това главоболие не трябва да се лекува с увеличаване на дозата, а е необходимо лечението да се прекрати след консултация с лекар.

При прием на метамизол във високи дози, урината може да се оцвети в червено, поради повишена екскреция на рубазонова киселина.

Кофеин може да повлияе резултатите от тестове с използване на аденозин или дипиридамола, поради което това лекарство не трябва да се приема най-малко 12 часа преди теста.

Помощни вещества

Продуктът съдържа 2,07 g захароза в една доза, което трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Съдържа също глюкоза в състава на аромат череша. Пациенти с родни наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.



Този лекарствен продукт съдържа 40,48 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 2% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

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

Метамизол

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.

Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е по-висок при едновременен прием с други аналгетици и антипиретици, НСПВС и лекарства, съдържащи ацетилсалицилова киселина.

Метамизол може да взаимодейства и да доведе до промяна в ефекта на каптоприл и триамтерен.

Може да повиши литиевата токсичност, поради повишаване на литиевите нива в кръвта при едновременен прием.

Съществува риск от потискане на хемопоезата при едновременно приложение с други лекарства с хемотоксично действие, напр. такива съдържащи злато, противоракови продукти, метотрексат, хлорамфеникол и др.

Метамизол може да доведе до повишаване на активността на кумариновите антикоагуланти и нискомолекулния хепарин, и до удължаване времето на кръвене, което налага мониториране на лабораторните показатели на коагулацията.

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

Консумацията на алкохол по време на лечение с метамизол трябва да бъде ограничавана.

Метамизол може да доведе до повишаване плазмените концентрации на хлорохин.

Аналгетичното действие се потенцира от невролептици, седативни средства и транквилизатори. Трицикличните антидепресанти, пероралните контрацептиви и алопуринол потенцират ефектите на метамизол, поради забавяне на неговата биотрансформация.

Неговите ефекти могат да бъдат намалени от индуктори на микрозомните чернодробни ензими като барбитурати, фенилбутазон, глутетимид и др.

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

Едновременната употреба на метамизол с перорални антидиабетни средства от групата на сулфанилурейните производни увеличава риска от хипогликемия. Следователно нивата на кръвната захар трябва да се наблюдават по-често и при необходимост да се намалят дозите на антидиабетните средства.



Храната може да доведе до незначителни промени в кинетиката на активния метаболит 4-метиламиноантипирин (4-МАО), които не са клинично значими.

Едновременното приложение със симпатикомиметици може да предизвика превъзбуждане на ЦНС.

Кофеин

Съдържанието на кофеин в продукта намалява действието на барбитуратите и бензодиазепините.

При комбинирано приемане на определен вид антибиотици, като инхибитори на гиразата (хинолони), може да се забави елиминирането на кофеин и неговия метаболит параксантин.

Пероралните контрацептивни средства понижават чернодробния метаболизъм на кофеин, а той от своя страна повишава плазмените концентрации на циметидин, етинилестрадиол, ципрофлоксацин, еноксацин, верапамил, мексилетин и дисулфирам.

Не се препоръчва едновременно приложение със стимуланти на ЦНС, МАО-инхибитори и лекарства или напитки, съдържащи кофеин или метилксантини.

Кофеин подобрява абсорбцията на салицилати и някои НСПВС.

Кофеин във високи дози понижава степента на биотрансформация на теофилин и усилва неговия ефект.

Някои мускулни релаксанти като идроциламид инхибират в значителна степен биотрансформацията на кофеин, поради което едновременното приложение на тези продукти е забранено.

Никотин увеличава клирънса на кофеин.

Дротаверинов хидрохлорид

Фосфодиестеразните инхибитори като папаверин намаляват ефекта на леводопа.

Едновременното приложение на дротаверин с леводопа намалява ефекта на последния, като ригидността и треперенето могат да се влошат.

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 (точка 5.3).

Спазмалгон Комплекс не трябва да се прилага през първи и трети триместър на бременността тъй като:



- метамизол преминава плацентарната бариера и липсват данни от контролирани клинични изпитвания при хора;
- липсват данни от контролирани клинични изпитвания за ефектите на дротаверин върху бременността, плода и новороденото; теоретично не може да се изключи стимулиране на раждането от страна на дротаверин;
- приемът на кофеин повишава риска от спонтанен аборт.

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.

Кофеин и неговите метаболити се излъчват с майчиното мляко и могат да доведат до промени (нервност, безсъние) в поведението на кърмачето.

Фертилитет

Няма данни за нарушения на фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на Спазмалгон Комплекс в обичайните терапевтични дози не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Предвид някои от възможните нежелани лекарствени реакции (замайване, сънливост, главоболие, световъртеж), продължителният прием може да доведе до намаляване на способността за концентрация на вниманието, поради което при поява на подобна симптоматика е необходимо преустановяване на шофирането и дейностите, свързани с управление на машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите реакции по отношение на тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

MedDRA SOC	Нежелана лекарствена реакция
Метамизол	
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки Много редки	Левкопения Агранулоцитоза, тромбоцитопения Обикновено се касае за имунологично обусловени реакции. Те могат да се развият и при пациенти, при които при предишно използване на метамизол не са наблюдавани подобни усложнения. Рискът нараства в отделни случаи при прием на метамизол над 7 дни. Незабавното прекратяване на приема на лекарството е задължително в тези случаи и не следва да бъде отлагано до получаване на резултатите от лабораторните изследвания, от гледна точка избягване на неочаквано влошаване на общото състояние.
Нарушения на имунната система	
Редки Много редки	Анафилактични и анафилктоидни реакции Аналгетична астма, ангиоедем, диспнея, бронхоспазъм, астма
С неизвестна честота	пристъп, аритмия, хипотония Анафилактичен шок



Сърдечни нарушения	
Нечести	Хипотония Значима, в някои случаи критична, хипотензивна реакция може да се наблюдава при пациенти с изразена хиперпирексия, без клинични признаци на свръхчувствителност.
С неизвестна честота	Тахикардия, палпитации
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Обрив, сърбеж
Редки	Макулопапулозен екзантем, уртикария, сърбеж, еритема, пурпура
Много редки	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).
С неизвестна честота	Прекомерно изпотяване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки	Остри нарушения на бъбречната функция (протеинурия, олигурия, анурия до остра бъбречна недостатъчност), остър интерстициален нефрит
Нарушения на ухото и лабиринта	
С неизвестна честота	Замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	
С неизвестна честота	Загуба на апетит, гадене, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Холестаза Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (вж. точка 4.4)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Умора, оцветяване на урината в червено (предизвикано обикновено от наличието на ниски концентрации от безвредния метаболит рубазонова киселина)
Кофеин	
Нарушения на нервната система*	
Нечести	Нервност, повишена възбудимост, замаяване, раздразнителност, тревожност, тремор
Сърдечни нарушения	
Много редки	Палпитации, тахикардия, повишение на артериалното налягане
Стомашно-чревни нарушения	
Много редки	Гадене, повръщане
Дротаверинов хидрохлорид	
Стомашно-чревни нарушения	
Редки	Гадене, констипация
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие, замаяност, безсъние
Сърдечни нарушения	
Редки	Палпитации, хипотония
Нарушения на имунната система	
Редки	Алергични реакции (ангиоедем, уртикария, обрив, сърбеж)

* В случаите, когато препоръчаната дневна доза е съпроводена с прием на кофеин, произхождащ от други източници, приемът на по-високи дози кофеин може да предизвика нежелани реакции като безсъние, безпокойство, тревожност, раздразнителност, главоболие, палпитации и гастроинтестинални нарушения.



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

Симптоми

При предозиране в клиничната картина доминират симптомите на интоксикация с метамизол, която се проявява с гастроинтестинални симптоми: гадене, повръщане, епигастрална и коремна болка, нарушения на бъбречната функция до остра бъбречна недостатъчност, прояви от страна на ЦНС (световъртеж, сънливост, дезориентация, гърчове или кома), хипотония до циркулаторен шок, тахикардия.

Високи дози кофеин могат да предизвикат епигастрална болка, повръщане, усилена диуреза, тахикардия или аритмия, безсъние, безпокойство, възбуда, тревожност, нервност, тремор, конвулсии.

Предозирането с дротаверин може да предизвика ритъмни и проводни сърдечни нарушения, включително пълен бѐдрен блок, водещ до сърдечен арест, който в някои случаи може да има фатален изход.

Терапевтични мерки

Не е известен специфичен антидот. Прилагат се симптоматични средства, вкл. бета-антагонисти, с оглед избягване на кардиотоксични ефекти, както и такива целящи намаляване на резорбцията (прием на медицински въглен) и ускоряване на елиминирането на метамизол и кофеин от организма (хемодиализа, хемоперфузия, хемофилтрация).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, пиразолони. Метамизол, комбинации, изключващи психолептици, АТС код: N02BB52

Механизъм на действие

Метамизол предизвиква аналгезия основно от периферен тип, като потиска синтеза на ендогенни алгогени. Повлиява прага на възбудимост в таламуса и провеждането на болкови екстеро- и интероцептивни импулси в ЦНС. Потиска биосинтезата на простагландините, инхибирайки циклооксигеназата. Счита се, че централно-аналгетичното му действие се дължи на инхибирането на аденилатциклазата или блокиране на инфлукса на калциеви йони в ноцицепторите. Има данни, че той усилва отделянето на β -ендорфини, атакува процесите на окислителното фосфорилиране в митохондриите, потиска продукцията на хистамин, серотонин, брадикинин и други биологично активни вещества.

Кофеин принадлежи към групата на метилксантините, стимулира ЦНС и представлява конкурентен инхибитор на ензима фосфодиестераза.

Дротаверин представлява изохинолоново производно. Оказва своя спазмолитичен ефект чрез инхибиране на ензима фосфодиестераза IV (ФДЕ IV), което води до повишение концентрацията на цАМФ, в следствие на което се постига инхибиране на ензима MLCK (киназа, фосфорилираща миозиновите леки вериги) и съответно релаксация на гладката мускулатура. Ензимът, който хидролизира цАМФ в гладката мускулатура на сърцето и съдовете, поради което дротаверин не оказва значими ефекти върху сърдечно-съдовата система.

Фармакодинамични ефекти

Метамизол притежава силно изразен аналгетичен и антипиретичен ефект и умерено-противовъзпалително действие. В експериментални условия неговите ефекти превишават по



сила тези на ацетилсалициловата киселина, индометацин, парацетамол. Метамизол оказва спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на матката, жлъчката, жлъчните и пикочните пътища.

Основният ефект на кофеин е стимулиране на нервната система. Счита се, че при някои състояния на болка той има и директен аналгетичен ефект. Кофеин потенцира действието на метамизол, като улеснява проникването му в мозъчната тъкан. Поради синергичното си действие с аналгетиците, той често се прилага в комбинации с тях.

Дротаверин оказва изразен спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура при спазми с неврален и с мускулен произход, който е по-изразен от този на папаверин. Независимо от типа на автономната инервация, дротаверин оказва ефект върху гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт, жлъчните пътища, урогениталната и васкуларната система. Увеличава кръвообращението на тъканите поради вазодилативния си ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, метамизол се резорбира бързо и пълно, като веднага напълно се хидролизира до фармакологично активния метаболит 4-метил-амино-антипирин (МАА), бионаличността на който е почти 90%.

Едновременното приложение с храна няма релевантен ефект върху скоростта и степента на резорбция.

След перорален прием на 10 mg кофеин, максимални плазмени концентрации се достигат в интервала между 30 минута и 2-ия час. Времето на полуживот е приблизително 5 часа.

Дротаверин се абсорбира бързо и пълно след перорално приложение. Максимална плазмена концентрация се достига за 45-60 минути.

Разпределение

Степента на свързване с плазмените протеини за четирите метаболита на метамизол е както следва: 4-метил-амино-антипирин (МАА) – 57,6%, 4-амино-антипирин (АА) – 47,9%, 4-формил-амино-антипирин (ФАА) – 17,8%, 4-ацетил-амино-антипирин (ААА) – 14,2%.

Кофеин достига много бързо до мозъчните структури. Нивата в цереброспиналната течност са подобни на тези в плазмата. При деца не се установява свързване с плазмените протеини, докато при възрастни степента на свързване е около 36%. Премахва през плацентата и се излъчва в майчиното мляко.

Дротаверин се свързва в значителна степен с плазмените протеини (95 – 98%). Това се отнася особено за албуминната фракция и гамаглобулин.

Биотрансформация

Клиничната ефективност се дължи основно на МАА, който впоследствие се метаболизира в черния дроб до ФАА и АА. АА от своя страна се подлага на ацетилиране, в резултат на което се образува ААА.

Биотрансформацията на кофеин се извършва в черния дроб, чрез окисление и деметилиране.

Дротаверин се метаболизира в черния дроб, като е налице ефект на първо преминаване. В непроменен вид до кръвообращението достигат 65% от приетата доза.

Елиминиране

Всичките четири метаболита на метамизол се намират в цереброспиналната течност и се екскретират с майчиното мляко. Метаболитите се излъчват основно с урината, като за ААА този показател е около 60%.

Кофеин се екскретира с урината под формата на различни ксантинови деривати.



Дротаверин се екскретира основно под формата на метаболити – около 50% с урината и приблизително 30% с фекалиите. В урината не се открива непроменен дротаверин. В порядъка на 72 часа се елиминира напълно от организма. Плазменият полуживот е 8 – 10 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Средната летална доза на метамизол, въведен интраперитонеално е 3,437 mg/kg, а след перорално приложение - над 5000 mg/kg. Сравнен с ацетилсалициловата киселина, метамизол е много по-малко токсичен.

Данните от изследвания, проведени за определяне на неговата подостра и хронична токсичност, с неколкосткратно по-високи дози от тези прилагани в терапевтичната практика, показват, че метамизол не води до промяна в поведението на опитните животни, както и до някои клиничко-лабораторни и морфологични промени.

Метамизол, приложен в експериментални условия и в дози, близки до терапевтичните при хора, не проявява ембриотоксично и тератогенно действие.

Кофеин нарушава хромозомното развитие в растителни клетки и клетъчни култури от бозайници. В клетъчни култури проявява и мутагенна активност, като вероятно се намесва в процесите на ДНК синтеза. Преминава през плацентата и достига същите концентрации в плода, както в майчиния организъм. При превишаване на дозата са докладвани спонтанни аборти, мъртвораждания или преждевременно раждане. Във високи дози, прилаган в експериментални условия е показал тератогенен потенциал.

Наличните неклинични данни за дротаверин не показват особени рискове за хората – няма данни за генотоксичен потенциал, не оказва неблагоприятни ефекти върху фертилитета, ембрионалното и фетално развитие.

Няма данни за потенциране на токсичните ефекти между метамизол, кофеин и дротаверин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Захароза
Бетадекс
Полоксамер 188
Аспартам (E951)
Натриев цикламат (E952)
Ацесулфам калий (E950)
Аромат череша (смес на ароматни вещества и глюкоза)
Колоиден безводен силициев диоксид

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прах за перорален разтвор 3,1 g в саше от хартия/алуминий/полиетилен.
Една опаковка съдържа 10 броя сашета.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не са известни.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190239

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

Дата на първо разрешаване: 24.10.2019
Дата на последно подновяване: 16.10.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

