

## Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. Търговско име на лекарствения продукт:

HEXALGIN®  
/ХЕКСАЛГИН®/

2. Количествен и качествен състав:

1 ml разтвор за перорално приложение (20 капки) съдържа 500 mg metamizole sodium 1 H<sub>2</sub>O

За помощните вещества виж т.6.1.

3. Лекарствена форма:

Перорален разтвор

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

- остра и силна болка след нараняване или хирургична интервенция
- колики
- други силни остри или хронични болки, ако са противопоказани други терапевтични мерки
- хиперпирексия, неподлежаща на друг вид лечение

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Дозата зависи от силата на болката или степента на повишаване на температурата и индивидуалната чувствителност към metamizole.

Препоръчва се следната схема на дозиране, която се основава на съотношението 1 ml разтвор съответства на 20 капки (когато флаконът се държи вертикално). Определената еднократна доза може да се прилага до 4 пъти дневно.

телесно тегло/ възраст	еднократна доза
възрастни и подрастващи над 15 год.	20 – 40 капки
деца 46 - 53 kg (13 - 14 год.)	15 – 35 капки
деца 31 – 45 kg (10 – 12 год.)	10 – 30 капки
деца 24 – 30 kg (7 – 9 год.)	8 – 20 капки
деца 16 – 23 kg (4 – 6 год.)	5 – 15 капки
деца 9 – 15 kg (1 – 3 год.)	3 - 10 капки
новородени 5 - 8 kg (3 – 11 мес.)	2 – 5 капки

HEXALGIN® не трябва да се прилага при новородени по време на първите 3 месеца след раждане или при телесно тегло под 5 kg, ако това не е абсолютно наложително. Ако приложението е наложително, еднократната доза не трябва да надвишава 1 капка и дневната доза не трябва да надвишава 2 капки дневно.

В случай на перорално и ректално приложение, еднократната доза е 0,1 mg metamizole/kg телесно тегло за всички възрастови групи.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11186/15.07.05	
677/28.06.05	<i>Мелев</i>



При случай на пирексия за деца е достатъчна доза от 10 mg metamizole/kg килограм телесно тегло.

#### **Начин и продължителност на приложение:**

HEXALGIN® разтвор за перорално приложение трябва да се приема с достатъчно количество течност.

Препоръчва се HEXALGIN® разтвор за перорално приложение да се прилага до 3 дни като антипиретик и до 5 дни като аналгетик.

Продължителността на приложение зависи от вида и тежестта на заболяването. При продължителна терапия с metamizole се изисква редовно мониториране на кръвната картина, вкл. диференциална кръвна картина.

#### **4.3. Противопоказания:**

HEXALGIN® не трябва да се прилага при:

- известна свръхчувствителност към активната съставка metamizole, други пиразолони или пиразолидини, както и към някои от помощните вещества
- пациенти с известна аналгетична астма или аналгетична непоносимост тип уртикария–ангиоедем, напр. пациенти, реагиращи с бронхоспазъм или други анафилактични реакции към салицилати, парацетамол или други неопиоидни аналгетици като диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен
- пациенти с остра интермитентна чернодробна порфирия (риск от пристъп на порфирия)
- пациенти с вродена глюкозо–6–фосфат дехидрогеназна недостатъчност (риск от хемолиза)
- нарушена миелоидна функция (напр. след лечение с цитостатици) или заболявания на хемопоетичната система
- новородени под 3 месеца или под 5 kg телесно тегло, тъй като няма достатъчно клиничен опит

#### **Забележка:**

Рискът от възможни тежки анафилактични реакции към metamizole е значително повишен при следните групи пациенти:

- пациенти с бронхиална астма, особено с едновременно съществуващ риносинусит и назални полипи
- пациенти с хронична уртикария
- пациенти с непоносимост към оцветители (напр. tartazine) или консерванти (бензоати)
- пациенти с алкохолна непоносимост. Такива пациенти реагират дори на малки количества алкохол със симптоми като кихане, сълзене и силно зачервяване на лицето. Такава алкохолна непоносимост може да бъде доказателство за недиагностициран синдром на аналгетична астма.

Преди приложение на metamizole е необходимо лекуващият лекар да разпита пациента за изброените заболявания или състояния. При пациенти с повишен риск от анафилактични реакции, metamizole може да бъде прилаган само след внимателна преценка на съотношението полза-риск. Ако metamizole се прилага в тези случаи, пациентът трябва да бъде мониториран внимателно и да бъде осигурена спешна помощ.

Metamizole може да провокира хипотонични реакции (виж „Нежелани лекарствени реакции“). Тези реакции зависят от дозата. Тяхната поява може



да се очаква предимно при парентерално, отколкото при ентерално приложение. Рискът от такива реакции е повишен също при:

- пациенти с хипотония, обемен дефицит или дехидратация, нестабилно кръвообръщение или начален циркулаторен колапс (пациенти с инфаркт на миокарда или политравма)
- пациенти с хиперпирексия

При пациенти, при които задължително трябва да се избягва понижаване на кръвното налягане, както и при пациенти с тежко коронарно сърдечно заболяване или значителна стеноза на мозъчните съдове, metamizole може да бъде прилаган само след внимателно мониториране на хемодинамичните параметри.

Metamizole трябва да бъде прилаган с особено внимание при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения (виж "Дозировка").

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:**

HEXALGIN® съдържа пиразолоновото производно metamizole, при което макар и рядко може да е налице риск от животозастрашаващ шок и агранулоцитоза (виж "Нежелани лекарствени реакции").

Пациенти, проявяващи анафилактични реакции към metamizole, са изложени на риск от реакция към други ненаркотични аналгетици.

Пациенти, проявяващи анафилактични или други имунологични реакции към metamizole (напр. агранулоцитоза), са изложени на риск от реакция към други пиразолони и пиразолидини.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

Metamizole може да понижи плазмените концентрации на ciclosporin, поради което при едновременно приложение с metamizole нивата на ciclosporin трябва да бъдат мониторирани. Едновременното прилагане с алкохол може да доведе до взаимно потенциране действието на двата продукта.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Metamizole преминава през плацентата. Въпреки това, не може да се допусне, че metamizole води до увреждания на фетуса. Няма достатъчно клинични данни относно приложението на metamizole по време на бременност. Поради тази причина не се препоръчва приложението му през първите 3 месеца от бременността; през следващите 3 месеца може да се прилага само след внимателна преценка на съотношението полза-риск.

Metamizole е слаб инхибитор на проста-гландиновата синтеза, въпреки това не може да се изключи вероятността от преждевременно затваряне на Боталовия проток, както и перинатални усложнения в резултат на понижаване на тромбоцитната агрегация при плода и майката. Поради тази причина metamizole не трябва да бъде прилаган през последния триместър на бременността.

Метаболитите на metamizole преминават в майчиното мляко. Поради това кърменето трябва да бъде прекъснато през първите 48 часа след приложението на metamizole.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

При приложение на препоръчителната доза няма известни нарушения в концентрацията и реактивността. Като предпазна мярка при прием на високи



доза трябва да се избягва шофиране, работа с машини или други опасни дейности, особено след приложение на алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции:**

##### Реакции на свръхчувствителност

Рядко се наблюдават реакции на свръхчувствителност при приложение на metamizole, които в много редки случаи протичат тежко. Такива реакции към лекарствени продукти могат да се развият веднага след приложение или няколко часа по-късно. Те се наблюдават предимно през първия час след приложение.

Типични признаци на по-леки реакции включват симптоми като парене в очите, кашлица, хрема, кихане, болки в гръдния кош, зачервяване на кожата (особено в областта на лицето и главата), уртикария и лицев оток, по-рядко гадене и абдоминални болки. Специфични предупредителни симптоми са парене, сърбеж и чувство на топлина върху и под езика и особено на дланите и петите. По-леките реакции могат да прогресират в по-тежки форми с генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (също и в областта на ларинкса), тежък бронхоспазъм, тахикардия или много бавен пулс, аритмия, хипотония или понякога първо хипертония, безсъзнание или циркулаторен шок.

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

##### Кожа и лигавици

Освен описаните изменения на кожата и лигавиците при реакциите на свръхчувствителност, рядко може да се прояви макулопапулозен обрив и установен лекарствен екзантем, както и синдром на Stivens-Johnson или Lyell.

##### Сърдечно-съдова система

По време или след приложение рядко могат да се наблюдават хипотонични реакции, които са фармакологично обусловени, и които не са придружени от други признаци на реакции на свръхчувствителност. Такава реакция рядко може да доведе до тежка хипотония.

##### Промени в броя на кръвните клетки

Рядко се наблюдава левкопения и много рядко агранулоцитоза или тромбоцитопения.

Типичните признаци на агранулоцитоза включват възпалителни промени на лигавиците (перорална, цервикална, аноректална и генитална област), възпалено гърло и пирексия (вкл. неочаквана персистираща или рецидивираща пирексия). При пациенти, приемащи антибиотици, тези признаци могат да бъдат слабо изразени. Скоростта на СУЕ е значително повишена, като лимфните възли обикновено са нормални или слабо увеличени. Неочаквано влошаване на физическото състояние може да покаже наличие на агранулоцитоза.

##### *Мерки при хематологични реакции*

Ако се наблюдават признаци на агранулоцитоза или тромбоцитопения, трябва незабавно да се прекрати приложението на metamizole и кръвната картина да се мониторира (вкл. диференциална хемограма). За прекъсване на лечението не трябва да се чака за налични резултати от лабораторните тестове.



### Други реакции

Много рядко се наблюдава остро влошаване на бъбречната функция с развитие на протеинурия, олигурия или анурия. В отделни случаи се развива остър интерстициален нефрит.

### **4.9. Предозиране:**

#### *Симптоми на предозиране*

При остро предозиране са докладвани гадене, болка в абдоминалната област, нарушена бъбречна функция и по-рядко симптоми от страна на ЦНС (вертиго, сънливост, кома, гърчове) и хипотония до шок, както и аритмия (тахикардия).

След приложение на много високи дози екскрецията на безвреден метаболит (рубазонова киселина) може да предизвика червено оцветяване на урината.

#### *Терапевтични мерки при предозиране:*

Ако приложението на metamizole sodium е било скоро, по-нататъшната системна абсорбция може да бъде ограничена чрез първоначална детоксикация (напр. стомашна промивка) или понижаване на абсорбцията (напр. активен въглен). Основният метаболит (4-N-methylaminoantipyrin) може да бъде елиминиран чрез хемодиализа, хемофилтрация, хемо-перфузия или плазмафилтрация.

Лечението при предозиране, както и предпазването от тежки усложнения изисква общи и специфични интензивни грижи.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

Metamizole е пиразолоново производно с аналгетично, антипиретично и спазмолитично действие. Механизмът на действие не е напълно изяснен. Някои резултати от тестове показват, че metamizole и основният метаболит (4-N-methylaminoantipyrin) вероятно имат като централен, така и периферен механизъм на действие.

### **5.2. Фармакокинетични свойства:**

След перорално приложение metamizole се хидролизира напълно до фармакологично ефективния 4-N-methylamino-antipyrin (MAA).

Бионаличността на MAA е около 90% и е по-висока след перорално приложение, отколкото след парентерално приложение. Едновременното приложение с храна не повлиява кинетиката на metamizole.

Клиничната ефикасност се основава главно на MAA и в известна степен на метаболита, 4-aminoantipyrin (AA). AUC стойностите за 4-aminoantipyrin са около 25% от AUC стойностите за 4-N-methylaminoantipyrin. Метаболитите 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) и 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) са фармакологично неактивни.

Трябва да се има предвид, че всички метаболити имат нелинейна фармакокинетика. Не е известно клиничното значение на това явление. При краткотрайно лечение натрупването на метаболити има минимално значение.

Свързването с плазмените протеини е 58% за 4-N-methylaminoantipyrin, 48% за 4-aminoantipyrin, 18% за 4-N-formylaminoantipyrin и 14% за 4-N-acetylaminoantipyrin.

След интравенозно приложение плазменият полуживот на metamizole е около 14 минути. Около 96% от радиоактивно белязана доза са открити в урината след интравенозно приложение и около 6% във фекалиите. След еднократно перорално приложение 85% от метаболитите екскретирани с урината са



идентифицирани като  $3 \pm 1\%$  МАА,  $6 \pm 3\%$  АА,  $26 \pm 8\%$  ААА и  $23 \pm 4\%$  FAA. Бъбречният клирънс след еднократна перорална доза от 1 g metamizole е  $5 \pm 2$  ml/min за МАА,  $38 \pm 13$  ml/min за АА,  $61 \pm 8$  ml/min за ААА и  $49 \pm 5$  ml/min за FAA. Съответстващото време на полуелиминиране е  $2,7 \pm 0,5$  h за МАА,  $3,7 \pm 1,3$  h за АА,  $9,5 \pm 1,5$  h за ААА и  $11,2 \pm 1,5$  h за FAA.

При лечение на пациенти в напреднала възраст AUC е 2-3 пъти увеличено. След еднократна перорална доза времето на полуелиминиране на МАА и FAA е повишено около 3 пъти при пациенти с хепатоцироза, докато времето на полу-елиминиране на АА и ААА не се повишава в същата степен. При тези пациенти не трябва да се прилагат високи дози.

Наличните данни за пациенти с нарушена бъбречна функция показват понижена степен на елиминиране на някои метаболити (ААА и FAA). Поради тази причина трябва да се избягват високи дози при пациенти с нарушена бъбречна функция.

### Бионаличност

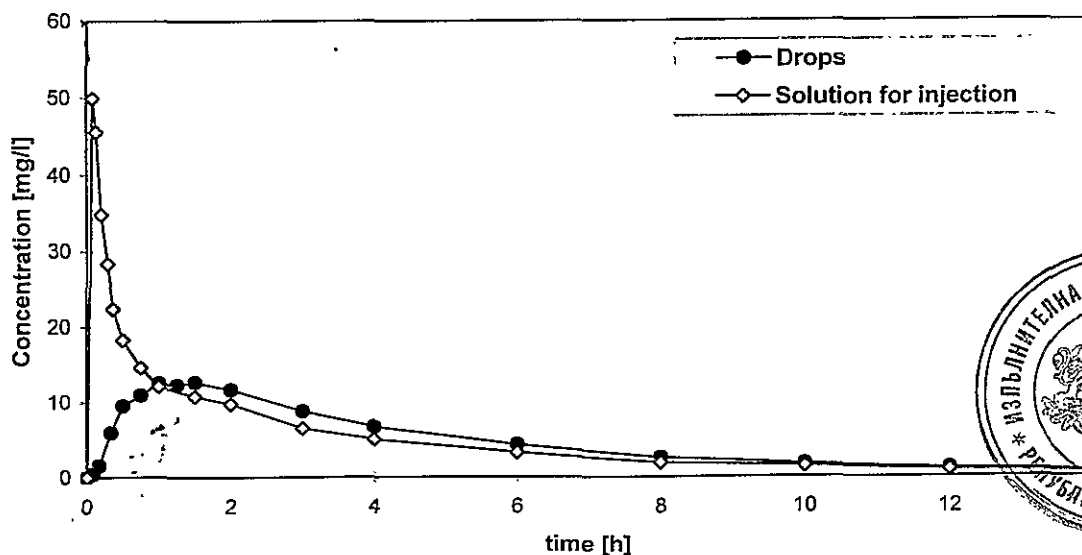
Проучване за бионаличност проведено през 1987г. (отворено, кръстосано, рандомизирано) с 12 здрави мъже доброволци с еднократни дози от 2 ml (съответстващи на 1 g metamizole sodium 1 H<sub>2</sub>O) показва следните данни за 4-МАА в сравнение с референтния продукт (1g metamizole sodium 1 H<sub>2</sub>O/2 ml sol. inj.):

	Тест продукт	Референтен продукт
$C_{max}$ (mg/l) максимална плазмена концентрация	$14,3 \pm 2,89$	$56,5 \pm 12,2$
$t_{max}$ (h) време на максимална плазмена концентрация	$1,15 \pm 0,45$	край на инжекцията
$AUC_{0-\infty}$ (mg/l*h) площ под кривата концентрация/време	$69,1 \pm 19,6$	$71,2 \pm 13,7$

Стойностите са изразени като средни величини и стандартно отклонение.

Абсолютната бионаличност на разтвора, сравнена с AUC за плазмената концентрация на 4-МАА е 81%.

Средните стойности на плазмената концентрация на 4-МАА сравнени с референтния продукт са изразени на кивата концентрация/време:



### **5.3. Предклинични данни за безопасност:**

#### *Остра токсичност*

Острата токсичност на metamizole е около 4000 mg/kg телесно тегло след перорално приложение при плъхове и мишки и около 2300 mg/kg телесно тегло след интравенозно приложение.

Признаците на интоксикация са седирание, ускорено дишане и предсмъртни гърчове.

#### *Хронична и субхронична токсичност*

Плъхове и кучета са понесли интравенозна инжекция до 150 mg/kg телесно тегло дневно над 4 седмици без увреждания.

Перорално приложение до 300 mg/kg телесно тегло при плъхове и до 100 mg/kg телесно тегло при кучета над 6 седмици не показва симптоми на интоксикация. По-високи дози при плъхове (до 900 mg/kg телесно тегло) и при кучета (до 600 mg/kg телесно тегло) са довели до повишаване на ретикулоцитите и телцата на Heinz, както и до зависими от дозата хемолитична анемия и функционални бъбречни и чернодробни нарушения.

#### *Мутагенен и туморогенен потенциал*

Има доказателства за мутагенни ефекти на metamizole, но също така има и отрицателни резултати за мутагенен потенциал. Няколко продължителни проучвания с плъхове и мишки не са показали канцерогенен ефект. В 2 от 3 продължителни проучвания с мишки при високи дози е наблюдавана повишена честота на чернодробни аденоми.

#### *Репродуктивна токсичност*

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват тератогенен ефект. Ембриолетални ефекти се наблюдават при дози над 100 mg/kg телесно тегло. При плъхове по-високата доза води до проблемно раждане и повишена смъртност на майката и младите животни.

Тестовите за фертилност показват слабо понижаване на раждаемостта при родителското поколение при дози над 250 mg/kg телесно тегло. Фертилността при F<sub>1</sub> – поколението не е нарушена.

### **6. Фармацевтични данни:**

#### **6.1. Списък на помощните вещества:**

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

Disodium phosphate dodecahydrate

Saccharin sodium

Essence fifty fifty

Purified water

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Не са известни.

#### **6.3. Срок на годност:**

Срокът на годност е 3 години.

Разтворът е стабилен 6 месеца след първоначално отваряне на опаковката.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност отбелязан върху опаковката.





**6.4. Специални условия на съхранение:**

Няма специални условия на съхранение.

**6.5. Данни за опаковка:**

Оригинална опаковка, съдържаща 20 ml, 50 ml и 100 ml разтвор.

**6.6. Специални условия за употреба:**

Няма специални условия за употреба.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

Hexal AG

Industriestrasse 25

83607 Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-8024-908-0

Fax: +49-08024-908-1290

E-mail: [medwiss@hexal.de](mailto:medwiss@hexal.de)

**8. Регистрационен номер в регистъра:**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:**

**10. Дата на актуализация на текста:**

Юни 2003

**11. Режим на предписване:**

По лекарско предписание за деца до 12 год.

Без лекарско предписание за възрастни и деца над 12 год.

