

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20050393

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Разрешение №	20-12-2024
BG/MA/MP -	- 67704
Изобретение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЕКСАЛГИН 500 mg/ml перорални капки, разтвор
HEXALGIN 500 mg/ml oral drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (20 капки) перорални капки съдържа 500 mg метамизол натрий 1 H₂O (metamizole sodium 1 H₂O)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор
Бистър жълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- различни състояния, съпроводени с висока температура, неповлияваща се от друго лечение
- силни остри или хронични болки (напр. главоболие, зъбобол, невралгии, неврити, миалгии, мигрена и мигренозни симптоми, менструални болки, съпровождана терапия на болка при онкологични заболявания)
- колики (напр. бъбречни или жлъчни колики)
- остра и силна болка след нараняване или хирургична интервенция, когато други аналгетици са неефективни или противопоказани (напр. травми, изгаряния, постоперативни болки)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата зависи от силата на болката или степента на повишаване на температурата и индивидуалната чувствителност към ХЕКСАЛГИН. От особена важност е да се избира най-ниската доза, контролираща болката и температурата.

При деца и юноши от 10 до 14 години метамизол натрий трябва да се дава от 8 до 16 mg/kg телесно тегло единична доза. При висока температура доза от 10 mg/kg телесно тегло е най-общо достатъчна.

Възрастни и юноши от 15 годишна възраст (над 53 kg) може да приемат до 1000 mg за единична доза. Ако ефектът е незадоволителен, съответната единична доза може да се дава до 4 пъти дневно през интервали от 6-8 часа.

Ефектът може да се очаква 30 до 60 минути след пероралното приложение.

Следната дозировачна таблица съдържа препоръчителните единични дози и максималните дневни дози, в зависимост от теглото или възрастта:



Телесно тегло		Единична доза		Максимална дневна доза	
kg	възраст	брой капки	mg	брой капки	mg
31-45	10-12 години	10-30	250-750	40-120	1000-3000
46-53	13-14 години	15-35	375-875	60-140	1500-3500
>53	>15 години	20-40	500-1000	80-160	2000-4000

Специални популации

Пациенти в старческа възраст, влошено общо състояние и пациенти с нарушен креатининов клирънс

При пациенти в старческа възраст, влошено общо състояние и пациенти с нарушен креатининов клирънс дозата трябва да се намали, тъй като екскрецията на разпадните продукти на ХЕКСАЛГИН може да е забавена.

Нарушени бъбречна и чернодробна функции

Тъй като скоростта на елиминиране е понижена при нарушена бъбречна и чернодробна функция, многократните високи дози трябва да се избягват. При краткосрочно приложение не е необходима редукция на дозата. Към днешна дата няма достатъчно опит с продължителната употреба на метамизол при пациенти с тежко чернодробно и бъбречно увреждане.

Начин на приложение

ХЕКСАЛГИН перорални капки се приемат с малко течност.

Продължителност на приложение

Метамизол може да се прилага от 3 до 5 дни.

Продължителността на приложение зависи от вида и тежестта на заболяването и се определя от лекар.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или други пиразолони или пиразолидини, както и към някои от помощните вещества
- Данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнеза
- Увредена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система
- пациенти с установена аналгетична астма или аналгетична непоносимост тип уртикария-ангиоедем, т.е. пациенти, реагиращи с бронхоспазм или други анафилактични реакции (напр. уртикария, ринит, ангиоедем) към салицилати, парацетамол или други неопиоидни аналгетици като диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен.
- пациенти с вродена глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност (риск от хемолиза)
- пациенти с остра интермитентна чернодробна порфирия (риск от пристъп на порфирия)
- трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)

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 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).

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

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

Пациентите, които имат анафилактична реакция към други пиразолони и пиразолидини или ненаркотични аналгетици или друга имунологично медирана реакция, също имат висок риск да реагират подобно на метамизол.

Тромбоцитопения

Ако се появят признаци на тромбоцитопения, като повишен риск от кървене и петехии по кожата и лигавиците (вж. точка 4.8), приложението на метамизол трябва да се прекрати незабавно и да се мониторира пълната кръвна картина (вкл. диференциално броене). Лечението трябва да се преустанови преди да се получат резултатите от лабораторните тестове.

Панцитопения

Ако възникнат признаци на панцитопения, употребата на метамизол трябва да се прекрати незабавно и броя на кръвните клетки да се проследи до възстановяването им до нормални стойности (вж. точка 4.8). Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, в случай на поява на признаци или симптоми на кръвна дискразия (напр. общо неразположение, инфекция, поддържане на висока температура, хематоми, кървене, бледност).

Анафилактични/анафилactoидни реакции

При избора на начин на приложение трябва да се има предвид, че парентералното приложение е свързано с по-висок риск от анафилактични и анафилactoидни реакции.

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

- пациенти със синдром на аналгетична астма или аналгетична непоносимост от тип уртикария-ангиоедем (виж точка 4.3)
- пациенти с бронхиална астма, особено с едновременно присъстващ риносинусит и назални полипи
- пациенти с хронична уртикария
- пациенти с непоносимост към оцветители (напр. тартразин) или консерванти (напр. 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 (виж точка 4.3).



Анафилактичен шок може да възникне предимно при чувствителни пациенти. Ето защо, трябва да се обърне специално внимание при пациенти с астма или атопия.

Преди приложение на метамизол, пациентът трябва да бъде старателно разпитан. При пациенти с повишен риск от анафилактични реакции, метамизол може да се използва само след внимателна оценка на съотношението полза-риск. Ако метамизол се прилага в такива случаи, пациентът трябва да е под внимателно медицинско наблюдение и да има подsigурена спешна помощ.

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).

Изолирани реакции на хипотония

Метамизол може да провокира хипотонични реакции (вж. точка 4.8). Тези реакции може да 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 предходно съществуваща хипотония, обемен дефицит или дехидратация, нестабилно кръвообръщение или начален циркулаторен колапс (пациенти с инфаркт на миокарда или политравма)
- пациенти с хиперпирексия

Внимателна диагноза и строго мониториране са необходими при тези пациенти. За да се редуцира риска от хипотонични реакции може да се приложат профилактични мерки (напр. циркулаторно стабилизиране).

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, метамизол може да бъде прилаган само след внимателно мониториране на хемодинамичните параметри.

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 аутоимунен 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, но наличните данни 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.

Метамизол трябва да бъде прилаган само след внимателна оценка на полза-риск съотношението при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения (виж точка 4.2).

При деца под 10 години, метамизол може да се използва само по лекарска преценка.

20 капки разтвор (1 ml) съдържат 1,5 mmol (34,3 mg) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол). Това количество е еквивалентно на 1,7 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий (2 g) за възрастен. Да се вземе предвид при пациенти на контролирана на натрий (безсолна) диета.

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 46 об.% на доза, в състава на аромат. Етанолът е алерген и може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетично взаимодействие – индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими: Метамизол може да индуцира лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4.

Едновременното приложение на метамизол с бупропион, ефавиренц, метадон, валпроат, циклоспорин, такролимус или сертралин може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на тези лекарства с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол; клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.

Едновременната употреба на метамизол и хлорпромазин може да доведе до тежка хипотермия.

Едновременната употреба на метамизол и метотрексат може да увеличи хематологичната токсичност на метотрексат, особено в старческа възраст. Следователно, тази комбинация трябва да се избягва.

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

Известно е, че веществата от класа на пиразолоните може да взаимодействат с пероралните антикоагуланти, каптоприл, литий, метотрексат и триамтерен, както и да повлияват ефикасността на антихипертензивните лекарства и диуретиците. Не е известно до каква степен метамизол също може да участва в такива взаимодействия.

Ефект върху кръвните изследвания

При пациенти лекувани с метамизол е докладвано за въздействие върху лабораторните методи за изследване, основани на принципа на Триндеровата реакция или Триндер-подобните реакции (т.е измерване на серумните нива на креатинина, триглицеридите, HDL холестерол и пикочна киселина).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Има само ограничени данни относно употребата на метамизол при бременни жени. Според публикувани данни от експозицията спрямо метамизол на бременни жени време на първия триместър, не са идентифицирани никакви тератогенни или ембриотоксични ефекти. В изолирани случаи може да е приемливо прилагането на единични дози метамизол по



време на първи и втори триместър, когато не са налични други терапевтични възможности. Въпреки това, по принцип, употребата на метамизол по време на първи и втори триместър не е препоръчителна. Използването по време на третия триместър се свързва с фетотоксичност (увреждане на бъбреците и стесняване на дуктус артериозус) и поради това прилагането на метамизол е противопоказано по време на третия триместър на бременността (виж точка 4.3). В случай на неволно прилагане на метамизол през 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 (виж точка 5.3).

Кърмене

Метаболитите на метамизол преминават в кърмата в значителни количества и не могат да бъдат изключени възможни рискове за кърмачето. Поради това е необходимо да се избягва употребата на метамизол по време на кърмене, особено когато е многократно. В случай на еднократно приложение на метамизол, майките трябва да бъдат посъветвани да събират и изхвърлят кърмата в продължение на 48 часа след приема.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

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

Много редки: Агранулоцитоза, включително случаи с фатален изход, тромбоцитопения.

С неизвестна честота: Апластична анемия, панцитопения, включително случаи с фатален изход.

Тези реакции може да възникнат и ако метамизол е приложен без да е имало усложнения в анамнезата.

Има данни, че рискът от агранулоцитоза може да се повиши в отделни случаи, когато метамизол се използва повече от 1 седмица.

Тази реакция не е дозозависима и може да възникне по всяко време на лечението. Те се проявяват с повишена температура, втрисане, възпалено гърло, затруднено преглъщане, както и възпалителни промени на устната, назалната, фарингеалната, гениталната и аналната лигавици. При пациенти, приемащи антибиотици, тези признаци могат да бъдат слабо изразени. Лимфните възли или слезката обикновено са нормални или слабо увеличени. СУЕ е ^{значително} повишена, гранулоцитите са значително намалени или напълно липсват. Като цяло наблюдават нормални стойности за хемоглобин, еритроцити и тромбоцити, но не ^{винаги} (виж точка 4.4).



За преодоляване на състоянието е от значение незабавното преустановяване на приема. Трябва незабавно да се прекрати приложението на метамизол и не трябва да се чака за налични резултати от лабораторните тестове, ако общото състояние се влоши неочаквано, повишената температура не се овладява или рецидивира, или настъпят болезнени мукозни промени, особено в областта на устата, носа или фаринкса.

Типичните признаци на тромбоцитопения включват повишен риск от кървене и петехии по кожата и лигавиците.

В случай на панцитопения лечението трябва да се прекрати незабавно и да се проследи пълната кръвна картина до нормализиране на стойностите (вж. точка 4.4).

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактоидни или анафилактични реакции*

Много редки: Синдром на аналгетична астма.

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

С неизвестна честота: анафилактичен шок*

*Такива реакции се проявяват особено след парентерално приложение, те могат да бъдат тежки, животозастрашаващи или дори фатални. Те могат също да се развият, дори ако метамизол е бил прилаган преди без усложнение.

Такива реакции могат да се развият веднага след приложение или няколко часа по-късно. Главно се развиват в първите часове след приложението. По-леките реакции се проявяват с типични признаци от страна на кожата и лигавиците (напр. сърбеж, затопляне, зачервяване на кожата, уртикария и оток), диспнея и, по-рядко, стомашно-чревни оплаквания. По-леките реакции могат да прогресират в по-тежки форми с генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (също и в областта на ларинкса), тежък бронхоспазъм, аритмия, хипотония (понякога първо започва като хипертония), циркулаторен шок.

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).

Ако се проявят кожни реакции, ХЕКСАЛГИН трябва да се прекрати незабавно.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: синдром на Коунис

Съдови нарушения

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

В зависимост от дозата, критично спадане на кръвното налягане може да възникне в случай на хиперпирексия, без други признаци на реакции на свръхчувствителност.

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: Докладвани са случаи на кървене от храносмилателния тракт

Хепатобиларни нарушения

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища



Много редки: Остро влошаване на бъбречната функция с развитие на протеинурия, олигурия или анурия, или в много редки случаи остра бъбречна недостатъчност; остър интерстициален нефрит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Локализиран лекарствен обрив

Редки: Обрив (напр. макулопапулозна екзантема)

Много редки: синдроми на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (прекъсване на лечението, вж. точка 4.4)

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Съобщено е за червено оцветяване на урината, което може да е предизвикано от наличието, в ниски концентрации на безвредния метаболит рубазонова киселина.

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 националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При остро предозиране са докладвани гадене, повръщане, болка в абдоминалната област, нарушена бъбречна функция/остра бъбречна недостатъчност (напр. проявена като интерстициален нефрит) и по-рядко симптоми от страна на ЦНС (замаяност, сънливост, кома, гърчове) и хипотония до шок, както и тахикардия.

След приложение на много високи дози, екскрецията на рубазонова киселина може да предизвика червено оцветяване на урината.

Терапевтични мерки

Няма специфичен антидот за метамизол.

Ако приложението на метамизол е било скоро, по-нататъшната системна абсорбция може да бъде ограничена чрез първична детоксикация (напр. стомашна промивка) или чрез средства за понижаване на абсорбцията (напр. активен въглен). Основният метаболит (4-N-метиламиноантипирин) може да бъде елиминиран чрез хемодиализа, хемофилтрация, хемоперфузия или плазмафилтрация.

Лечението на интоксикацията, както и предпазването от тежки усложнения може да изисква общи и специфични интензивни грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици и антипиретици, пиразолони
АТС код: N02BB02

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



5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение метамизол се хидролизира напълно до фармакологично ефективния 4-N-метиламиноантипирин (МАА). Бионаличността на МАА е около 90% и е висока след перорално приложение, отколкото след парентерално приложение. Едновременното приложение с храна не повлиява кинетиката на метамизол.

Клиничната ефикасност се основава главно на МАА и в известна степен на метаболита 4-аминоантипирин (АА). АUC стойностите за 4-аминоантипирин са около 25% от АUC стойностите за 4-N-метиламиноантипирин. Метаболитите 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формиламиноантипирин (ФАА) 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-метиламиноантипирин, 48% за 4-аминоантипирин, 18% за 4-N-формиламиноантипирин и 14% за 4-N-ацетиламиноантипирин.

След интравенозно приложение плазменият полуживот на метамизол 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±1% МАА, 6±3% АА, 26±8% ААА и 23±4% ФАА. Бъбречният клирънс след еднократна перорална доза от 1 g метамизол е 5±2 ml/min за МАА, 38±13 ml/min за АА, 61±8 ml/min за ААА и 49±5 ml/min за ФАА. Съответните плазмени полуживоти са 2,7±0,5 h за МАА, 3,7±1,3 h за АА, 9,5±1,5 h за ААА и 11,2±1,5 h за ФАА.

При лечение на пациенти в напреднала възраст АUC е 2-3 пъти увеличено. След еднократна перорална доза полуживота на МАА и ФАА е повишен около 3 пъти при пациенти с хепатоцироза, докато полуживота 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 ФАА). Поради тази причина трябва да се избягват високи дози при пациенти с нарушена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

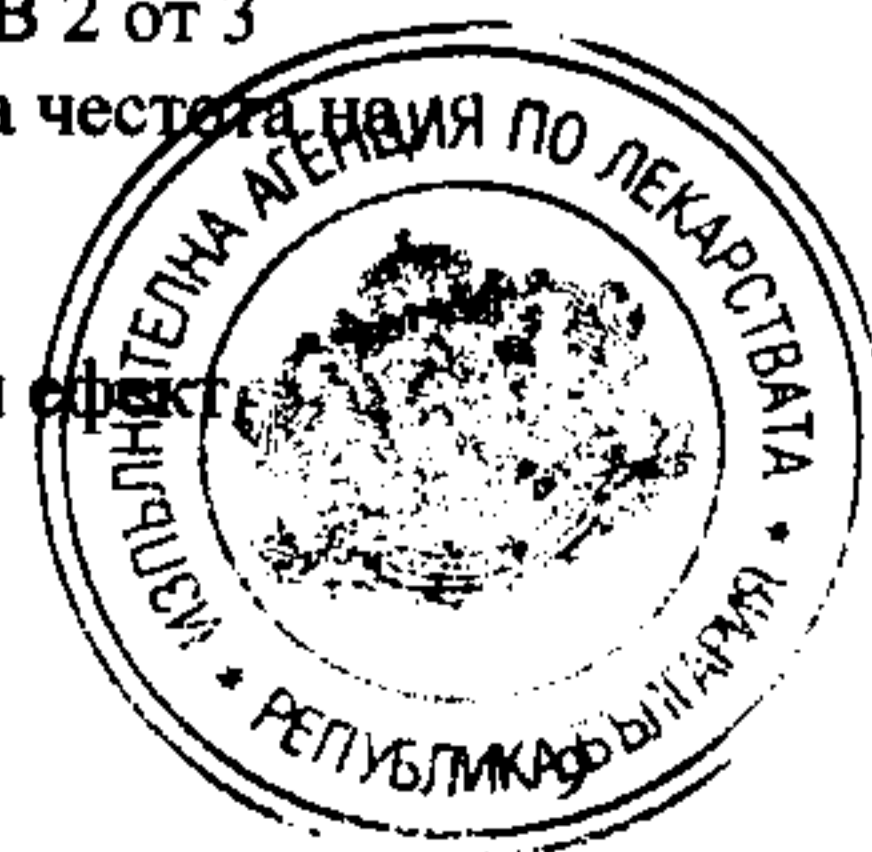
Има проучвания за субхронична и хронична токсичност при различни видове животни. Плъхове са получавали метамизол перорално от 100 до 900 mg/kg телесно тегло в продължение на 6 месеца. При най-високите дози (900 mg/kg телесно тегло) след 13 седмици е наблюдавано повишаване на ретикулоцитите и телцата на Heinz.

Кучета са третирани с метамизол в дози от 30-600 mg/kg телесно тегло за 6 месеца. Дозозависими хемолитична анемия и функционални бъбречни и чернодробни промени за наблюдавани при дози над 300 mg/kg телесно тегло.

Противоречиви резултати са налични за метамизол в еднакви тестови системи при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Продължителни проучвания при плъхове не доказват туморогенен потенциал. В 2 от 3 продължителни проучвания с мишки при високи дози е наблюдавана повишена честота на чернодробни аденоми.

Проучвания за ембриотоксичност при плъхове и зайци не показват тератогенен ефект.



Ембриолетални ефекти се наблюдават при зайци при дози над 100 mg/kg телесно тегло. При плъхове ембриолетални ефекти възникват при токсични за майката дози. Дневни дози над 100 mg/kg телесно тегло водят до продължително раждане и нарушения в родилния процес с повишена смъртност на майката и младите животни.

Тестовите за фертилност показват слабо понижаване на раждаемостта при родителското поколение при дневни дози над 250 mg/kg телесно тегло. Фертилността при F₁ – поколението не е нарушена.

Метаболитите на метамизол преминават в майчиното мляко. Няма налични данни за ефектите върху кърмачето.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, захарин натрий, двукомпонентен горчив ароматизатор (есенция fifty fifty), пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 4 години.

Разтворът е стабилен 6 месеца след първоначално отваряне на опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка от кафяво стъкло (тип III), съдържаща 20 ml, 50 ml и 100 ml разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.No: 20050393

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 15.07.2005

Дата на подновяване: 22.12.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2024

