

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
20020576	
Разрешение №	67526 / 17-01-2025
ВГ/МА/МР -	
Проверка №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Беналгин 500 mg/50 mg/38,75 mg таблетки
Benalgin 500 mg/50 mg/38,75 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg метамизол натрий (metamizole sodium), 50 mg кофеин (caffeine) и 38,75 mg тиаминов хидрохлорид (thiamine hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 11 mg пшенично нишесте и 36,94 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели или почти бели, кръгли плоски таблетки с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на болков синдром при:

- главоболие (мигрена, тензионно главоболие);
- възпалителни и дегенеративни заболявания на опорно-двигателния апарат;
- постоперативни състояния;
- заболявания на периферната нервна система (радикулити, плексити, неврити, невралгия, полиневрити, полиневропатии);
- дисменорея.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:

По 1 таблетка 3 пъти дневно.

Дневната доза не трябва да надвишава 6 таблетки.

Педиатрична популация

Деца от 12 до 16 години:

По ½ - 1 таблетка 3 пъти дневно.

Дневната доза не трябва да надвишава 4 таблетки.



Максимална продължителност на лечебния курс - 3 до 5 дни без консултация с лекар.

Специални популации

Популация в старческа възраст, изтощени пациенти и пациенти с намален креатининов клирънс

Данни, свързани с метамизол

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

Данни, свързани с метамизол

Тъй като скоростта на елиминиране на метамизол е намалена, когато бъбречната или чернодробната функция е нарушена, многократни високи дози метамизол 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.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към пиразолонови или пиразолидинови производни;
- Данни за агранулоцитоза, предизвикана от метамизол, други пиразолони или пиразолидини в анамнеза;
- Увредена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система
- Чернодробна порфирия;
- Вродена глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназна недостатъчност;
- Бронхиална астма;
- Тежки чернодробни и бъбречни заболявания;
- Деца на възраст под 12 години;
- Трети триместър от 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 идиосинкротична 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).

Продуктът се прилага с внимание при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция, активна язвена болест, глаукома, ритъмни нарушения, безсъние, тежко главоболие с неясен произход, изразена хранителна или медикаментозна алергия и други атопии.

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

Да не се прилага съвместно с други НСПВС и метамизол.

Възможно е да се появи или да се влоши налично главоболие след продължително аналгетично лечение (>3 месеца) при използване на аналгетици през ден или по-често. Главоболие, причинено от прекалена употреба на аналгетици, не трябва да се лекува с увеличаване на дозата им. В такива случаи аналгетичното лечение трябва да се прекрати след консултация с лекар.

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане

Съобщени са случаи на остър хепатит, предимно от хепатоцелуларен тип, при пациенти, лекувани с метамизол, с начало от няколко дни до няколко месеца след започване на лечението. Признаците и симптомите включват повишени чернодробни ензими в серума със или без жълтеница, често в контекста на други реакции на свръхчувствителност към лекарството (напр. кожен обрив, кръвни дискразии, повишена температура и еозинофилия) или придружени от характеристики на автоимунен хепатит. Повечето пациенти са се възстановили при прекратяване на лечението с метамизол; въпреки това в отделни случаи има съобщения за прогресия до остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация.

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

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на поява на симптоми, предполагащи чернодробно увреждане. При такива пациенти употребата на метамизол трябва да се преустанови и да се оцени чернодробната функция.

Метамизол не трябва да се въвежда повторно при пациенти с епизод на чернодробно увреждане по време на лечение с метамизол, при които не е установена друга причина за чернодробното увреждане.

Тежки кожни реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и лифопения.



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 спрял незабавно и никога не трябва да бъде прилаган отново (вж. точка 4.3).

Помощни вещества

Пшеничното нишесте в този лекарствен продукт съдържа съвсем малки количества глютен (счита се че не съдържа глютен) и е много малко вероятно да предизвика проблеми при пациенти с цьолиакия. Една таблетка съдържа не повече от 1,1 микрограма глютен. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането на Беналгин с други лекарствени продукти изисква повишено внимание, поради съдържанието на метамизол, който при еднократно приложение оказва влияние върху лекарствения метаболизъм, а при продължително приложение е ензимен индуктор.

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.

При едновременното комбиниране на Беналгин с други аналгетици, антипиретици и противовъзпалителни лекарствени продукти съществува по-висок риск от възникване на реакции на свръхчувствителност.

При едновременно приложение на Беналгин и продукти, потискащи костномозъчната функция (продукти съдържащи златни соли, противотуморни средства, хлорамфеникол и др.) съществува риск от увреждане на белия кръвен ред.

Невролептици и транквилизатори потенцират аналгетичния ефект на Беналгин.

Съвместното приложение с хлорпромазин може да предизвика хипотермия.

Някои антидепресанти, перорални контрацептиви, алопуринол забавят разграждането на метамизол и по този начин могат да повишат токсичността на Беналгин.

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

Едновременното приложение със симпатикомиметици може да предизвика превъзбуждане на ЦНС.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Беналгин не се прилага по време на бременност.

Данни, свързани с метамизол

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

Беналгин не се прилага в периода на кърмене. В случай, че приемането на Беналгин по време на кърмене е наложително, кърменето трябва да се прекрати, тъй като някои от компонентите на продукта се излъчват с майчиното мляко.

Данни, свързани с метамизол

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

Беналгин не оказва влияние върху извършването на дейности, изискващи повишено внимание като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списък на нежеланите реакции

Тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани във връзка с лечението с метамизол (вж. точка 4.4).

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: преходна левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, пурпура, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: алергичен шок или други анафилактични реакции.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: безсъние, световъртеж, повишена възбудимост.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: тахикардия, палпитации.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: бронхоспазъм.

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: загуба на апетит, гадене, повръщане, холестаза, иктер.

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: обрив, пруритус, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми: гадене, повръщане, възбуда, безсъние, главоболие, вертиго, тинитус, мелена и хематемеза, в по-тежки случаи олигурия до анурия, епилептоформени гърчове, агранулоцитоза, апластична или хемолитична анемия, хеморагична диатеза.

Лечение: общи мерки за намаляване на резорбцията - прилагане на еметизи, промивка на стомаха, активен въглен, лаксативи. При необходимост се прилага симптоматично лечение. Няма специфичен антидот.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Фармакодинамиката на комбинирания продукт Беналгин се обуславя от фармакодинамичните ефекти на неговите компоненти (метамизол, кофеин, тиамин).

Метамизол е пиразолоново производно от групата на ненаркотичните аналгетици, което притежава изразен аналгетичен и антипиретичен ефект, умерено противовъзпалително действие и известна спазмолитична активност. Експериментално е доказано, че превишава ефектите на ацетилсалициловата киселина, индометацин, парацетамол. Аналгетичното му действие е както от периферен тип, потискайки синтеза на ендогенните алгогени, така и от централен тип, инхибирайки активността на ноцицептивните неврони в задните рога на гръбначния мозък. Важна роля във фармакологичните ефекти на метамизол играе потискащото му действие върху активността на циклооксигеназа-1 и особено върху циклооксигеназа-2, водещо до понижен синтез на простагландини от арахидонова киселина.

Кофеин има леко изразено стимулиращо въздействие върху ЦНС. Основният ефект на кофеин е вазоконстрикторният, което определя повлияването на някои видове главоболие и артериална хипотония. Самостоятелно той се използва като ободряващо средство, при дихателна депресия на новородени, хипотония, обездитас и др. Счита се, че при някои състояния на болка той оказва и директно аналгетично действие. 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.

Витамин В1 (тиамин) има многостранна функция в обмяната на веществата. Влиза в състава на редица ензими и представлява основна част на молекулата на кокарбоксилазата, катализираща изгарянето на пирогроздената киселина и улесняваща разграждането на въглехидратите. Чрез фосфолиране се превръща в активната си форма тиаминпирофосфат, който като коензим участва в пентозофосфатния цикъл, декарбоксилирането на алфа-кетокиселините и образуването на ацетил-коензим-А в цикъла на Кребс. В нервната система около 90% от тиамин се съдържа в аксоналните митохондрии, а 10% от него се включва в аксоналните мембрани. Способствайки за декарбоксилирането на пирогроздената киселина, той оказва благоприятен ефект върху възпалителните процеси в нервната система. Тиамин улеснява синтеза на медиатора ацетилхолин и инхибира разграждащия го ензим холинестераза, като по този начин подобрява провеждането на нервните импулси. Прилаган във високи дози той има и известен аналгетичен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метамизол се резорбира бързо и пълно в гастроинтестиналния тракт, като достига максимална плазмена концентрация средно 60-90 минути след приема.

Кофеин бързо и напълно се резорбира в стомашно-чревния тракт след перорална употреба.

Максимални плазмени концентрации се достигат около 50-75 минути след приемането му перорално.

Разпределение

Метамизол се свързва частично с плазмените протеини.



Кофеин се разпределя бързо във всички тъкани и органи и преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариери. Секретира се в кърмата. Около 17% се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Метамизол се метаболизира в черния дроб. По пътя на неензимната хидролиза се разгражда до 4-метиламиноантипирин (МАО) с по-нататъшното метаболизиране през активния 4-аминоантипирин (АО) до 4-ацетиламиноантипирин (ААО) – основен метаболит, който се излъчва около 90% през бъбреците и 10% през жлъчката, с време на полуживот около 10 часа. Кофеин частично се метаболизира в черния дроб

Елиминиране

Метамизол се екскретира чрез бъбреците, като само 3% от излъченото количество е в непроменен вид.

Времето на полуживот на кофеин е 3-4 часа, но достига 80 часа при кърмачета при постъпването му с майчиното мляко. След частично метаболизиране в черния дроб се екскретира с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Стойностите на средните летални дози за метамизол при плъхове са $> 5000 \text{ mg/kg}$ и 3437 mg/kg т.м., съответно след перорално и интраперитонеално приложение. Няма данни за токсични ефекти при хронично приложение, не води до смъртност, промяна в поведението, хистологични промени в органите на експерименталните животни. Има данни за ембриотоксично и тератогенно действие. Кофеин нарушава хромозомното развитие в растителни клетки и в клетъчни култури от бозайници. В клетъчни култури проявява и мутагенен ефект. Вероятно се намесва в процесите на ДНК. Преминава през плацентата и достига у плода същите концентрации, както в майчиния организъм. При превишаване на дозата у бременни има случаи на спонтанни аборти, мъртвородени или преждевременно раждане. Във високи дози, прилаган при експериментални животни има тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза,
Пшенично нишесте,
Талк,
Магнезиев стеарат,
Желатин,
Колоиден безводен силициев диоксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

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

По 10 таблетки в блистер от PVC/AL, PVC/PVDC/Al или PVC/PVDC/PVC/Al фолио, по 1 или 2 блистера в картонена кутия.

По 20 таблетки в блистер от PVC/AL, PVC/PVDC/Al или PVC/PVDC/PVC/Al фолио, по 1 блистер в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20020546

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

Дата на първо разрешаване: 04.07.2002 г.

Дата на последно подновяване: 09.05.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

