

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЛГОЗОН ПЛЮС 500 mg/ 38,75 mg/ 50 mg таблетки
ALGOZONE PLUS 500 mg/ 38,75 mg/ 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

Метамизол натрий / <i>Metamizole Sodium</i> /	500 mg
Тиаминов хидрохлорид / <i>Thiamine hydrochloride</i> /	38,75 mg
Кофеин / <i>Caffeine</i> /	50 mg

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетките са бели или почти бели, кръгли и плоски, с фасета и делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на болка с различен произход:

- Главоболие (тензионен тип, мигрена);
- Възпалителни и дегенеративни заболявания на опорно-двигателния апарат;
- Постоперативни и травматични състояния;
- Заболявания на периферната нервна система (радикулити, плексити, неврити, невралгия, полиневрити, полиневропатии);
- Дисменорея.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

1 таблетка 3 пъти дневно.

Максимална доза за възрастни - 6 таблетки дневно.

Деца от 12 до 16 години:

½ - 1 таблетка 3 пъти дневно.

Максимална доза за деца от 12 до 16 години - 4 таблетки дневно.

Лечебният курс не бива да продължи без консултация с лекар повече от 3 до 5 дни.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества;
- Свръхчувствителност към други пиразолонови производни;
- Хематологични заболявания – левкопения, анемия, тромбоцитопения;
- Порфирия;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130266
Разрешение №	BG/MA/176-40008/
Одобрение №	03-01-2018



- Вроден глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназен дефицит;
- Бронхиална астма, уртикария, ринити, алергични реакции към аспирин и други противовъзпалителни лекарствени продукти;
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност;
- Деца на възраст под 12 години;
- Бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алгозон Плюс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с глаукома, ритъмни нарушения, безсъние, хипертония, тежко главоболие с неясен произход, изразена хранителна или медикаментозна алергия и други атопии.

При появяване на анафилактични симптоми или симптоми на инфекциозни заболявания лечението трябва да бъде незабавно прекратено.

Да се избягва прилагането на Алгозон Плюс при пациенти с активна язвена болест и с нарушена бъбречна и чернодробна функция.

При пациенти в напреднала възраст да се прилага с повишено внимание, поради по-висока вероятност за интоксикация.

При често и по-продължително прилагане на Алгозон Плюс е необходимо да се провежда контрол на кръвната картина.

Алгозон Плюс не трябва да се приема най-малко 12 часа преди тестове с използване на аденозин или дипиридамол, тъй като съдържащият се кофеин може да повлияе резултатите от теста.

Да не се прилага съвместно с други нестероидни противовъзпалителни средства и метамизол.

Алгозон Плюс съдържа пшенично нишесте и не бива да се прилага при хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

Пациенти с алергия към пшеницата (различна от цьоликария) не трябва да вземат този продукт.

Метамизол, който се съдържа в Алгозон Плюс може да оцвети урината в червено, което е без клинично значение.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метамизол може да намали активността на кумариновите антикоагуланти като резултат от ензимна индукция.

Едновременно прилагане на метамизол с барбитурати, глутетимид, фенилбутазон, може да намали ефекта на метамизол.

Ефектите на метамизол се потенцират от орални контрацептиви и алупуринол, трициклични антидепресанти, поради забавяне на метаболизма.

Метамизол намалява концентрацията на Циклоспорин в кръвта при едновременно прилагане.

Комбинирането на метамизол с АСЕ инхибитори и диуретици намалява терапевтичния ефект на метамизол, а при пациенти с нарушена бъбречна функция повишава риска от остра бъбречна недостатъчност.

Прилагането на метамизол едновременно с други аналгетици, антипиретици и противовъзпалителни лекарствени продукти повишава риска от алергични реакции.

Приложен съвместно с литий, метамизол повишава плазмената му концентрация и може да доведе до токсични концентрации.



Едновременно прилагане на метамизол с хлорамфеникол или други миелотоксични лекарства води до засилено миелотоксично действие.

Невролептици и транквилизатори потенцират аналгетичното действие на метамизол.

Съвместното приложение с хлорпромазин или други фенотиазинови производни увеличава риска от тежка хипотермия.

Кофеин понижава ефекта на сънотворните продукти и засилва ефекта на нестероидните противовъзпалителни.

Едновременното приложение със симпатикомиметици може да предизвика възбуждане на ЦНС.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не се прилага по време на бременността и по време на кърмене.

В случай, че приемането на Алгозон Плюс по време на кърменето е наложително, кърменето трябва да се прекрати, тъй като метаболитните продукти преминават в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможни са следните нежелани лекарствени реакции, разделени в групи по честота:

Много чести (засегнати повече от 1 на 10 пациенти); Чести (засегнати 1-10 на 100 пациенти); Нечести (засегнати 1-10 на 1000 пациенти); Редки (засегнати 1-10 на 10000 пациенти); Много редки (засегнати по-малко от 1 на 10000 пациенти); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на имунната система

Рядко: алергични реакции от страна на кожата (обрив, сърбеж, зачервяване).

Много рядко: бронхоспазъм, алергичен шок или други анафилактични реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Рядко: преходна левкопения.

Много рядко: агранулоцитоза, хемолитична анемия, пурпура, тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

Рядко: безсъние, световъртеж, повишена възбудимост.

Сърдечно-съдови нарушения

Рядко: тахикардия, палпитации.

Стомашно-чревни нарушения

Рядко: загуба на апетит, гадене, повръщане, холестаза, иктер.

4.9 Предозиране

Симптоми: гадене, повръщане, възбуда, безсъние, главоболие, световъртеж, шум в ушите, мелена, хематемеза, в по-тежки случаи олигурия до анурия, епилептиформни гърчове, агранулоцитоза, апластична или хемолитична анемия, хеморагична диатеза.

Лечение: общи мерки за намаляване на резорбцията – прилагане на еметични средства, промивка на стомаха, активен въглен, слабители средства. При необходимост



симптоматично лечение, няма специфичен антидод.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, пиразолони
Metamizole sodium, combination excl. psycholeptics
АТС код: N02 BB52

Механизъм на действие

Механизмът на действие на комбинирания продукт Алгозон Плюс е резултат от фармакодинамичните ефекти на неговите компоненти (metamizole sodium, caffeine, thiamine).

Механизмът на действие на метамизол е: инхибиране синтезата на ендогенните алгогени (периферен тип на аналгетичното му действие) и стимулиране на неопиатната ноцицептивна система и инхибиране на простагландиновата синтеза. Има данни, че метамизол усилва отделянето на бета-ендорфини, понижава нивото на ендогенните пирогени и повлиява директно терморегулаторния център в хипоталамуса.

Активният метаболит на метамизол – 4-ММА (4-метиламиноантипирин) е около 40 пъти по-активен инхибитор на циклооксигеназата, отколкото метамизол.

Кофеин има леко изразено стимулиращо въздействие върху ЦНС. Основният ефект на кофеин е съдосвиващ и понижаващ вътремозъчното налягане, което определя повлияването на някои видове главоболие и артериална хипотония. Той улеснява проникването на аналгетиците през кръвно-мозъчната бариера и предпазва от развитие на колапс, като задвижва съдодвигателния център.

Thiamine улеснява синтезата на медиатора ацетилхолин и инхибира разграждащия го ензим холинестераза, като по този начин подобрява провеждането на нервните импулси. Прилаган в големи дози има известен аналгетичен ефект.

Фармакодинамични ефекти

Метамизол е пиразолоново производно, което притежава изразен аналгетичен и антипиретичен ефект, умерено противовъзпалително действие и спазмолитична активност. Експериментално е доказано, че превишава ефектите на ацетилсалициловата киселина, индометацин, парацетамол. В сравнение с опиоидните аналгетици метамизол не потиска дихателния център, дори във високи дози, не повлиява перисталтиката и не предизвиква обстипация. Към този аналгетик не се развива зависимост.

Кофеин се използва самостоятелно като ободряващо средство, при дихателна депресия на новородени, хипотония, обезитас и др. Счита се, че при някои състояния на болката той проявява и директно аналгетично действие.

Витамин В₁ (thiamine) 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 улеснява разграждането на въглехидратите.

Способствайки за декарбоксилирането на пирогроздената киселина, той оказва благоприятен ефект върху възпалителните процеси в нервната система.

Клинична ефикасност и безопасност

Относно клиничен опит по отношение на дългосрочната безопасност на лечение с метамизол няма данни.



трябва да се счита, че клиничните проучвания за ефикасността и безопасността на метамизол под проявяват позиция-специфични проблеми с безопасността на дългосрочно лечение.

Кръвни дискразии (агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия) са съобщени, най-вече при хронична употреба. Клиничните данни подкрепят становището, че по време на краткотрайно лечение тяхната честотата е ниска и дори по-малка, отколкото при други НСПВС (Edwards & McQuay, 2002). Последните данни показват, че метамизол може да не е толкова токсичен, колкото се смяташе.

По време на бременност и кърмене

Метамизол прониква през плацентата. Въпреки че до момента не са наблюдавани фетотоксични ефекти, използването на метамизол не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. По време на третия триместър, метамизол е противопоказан (Bar- Oz et al, 2005). За да се оцени риска от нежелани перинатални събития сред новородени, изложени на метамизол по време на бременността, da Silva Dal Pizzol et al (2009 г.) извършва проучване в шест бразилски главни града, между февруари 1991 и юни 1995 година, на 5564 жени на възраст 20 години и повече, които са между 21-ви и 28 седмица от бременността. Използване на метамизол са съобщили 555 бременни жени (11.5%). Не е доказана връзка на прилагането на това лекарство и резултатите от вродени аномалии (или 1,11; 95% CI, 0.58-2.10), вътрематочна смърт (OR 0.69; 95% CI, 0.33-1.43), преждевременно раждане (OR 0.94; 95% CI, 0.73-1.20), или ниско тегло при раждане (OR 0.88; 95% CI, 0.64-1.22). Данните показват, че излагането на метамизол по време на бременност не увеличава риска от вродени аномалии и други неблагоприятни събития, резултатите от бременността.

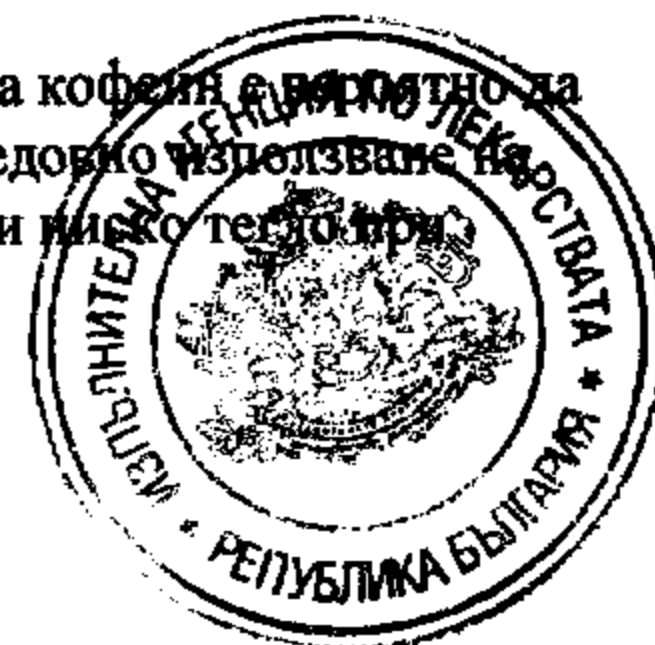
Sánchez de la Nieta (2003) съобщават за остра бъбречна недостатъчност и олигохидрамнион, предизвикана от метамизол магнезий в 30-та седмица от бременността на 21-годишна здрава жена. Десет дни преди хоспитализиране, тя е развила остра болка в гърба, без симптоми на пикочните пътища или чревни симптоми. Започнала е самолечение пероралено с метамизол магнезий 1,5-3 г / ден в продължение на 10 дни. Диагнозата на остър тубулоинтерстициален нефрит е доказана с клинични и биохимични данни, но и двете форми на бъбречно заболяване, свързано с метамизол магнезий вероятно са били налице. Освен това, спирането на метамизол е било последвано от сериозно подобрене на бъбречната функция и олигохидрамнион.

Възможна връзка с тумор на Wilms е намерена при деца на майки, които са приемали метамизол по време на бременност. В едно контролирано проучване, вероятностите за приложение от майката на метамизол по време на бременност, с последващо развитие на тумор на Wilms при детето е 10.9 (95% доверителен интервал, 2,4 до 49,9). Това проучване включва 109 случая с тумор на Wilms и 218 контроли. Средната възраст на случаите, в момента на диагностициране на тумора на Wilms е 41,1 месеца. Родители (96,6%) или роднини са били разпитани за употребата на лекарства по време на бременността, за да се определи дали съществува връзка с по-късното развитие на тумор на Wilms. Въз основа на това проучване, бременни жени трябва да се избягват използване на това лекарство (Bonkowsky et al, 2002).

Peces & Pedrajas (2004) съобщават за случаи на не-олигурична остра бъбречна недостатъчност и аборт след приемане на свръхдоза от метамизол (двадесет капсули от 575 mg метамизол (общо поетото количество: 11,5 грама) в здраво 14-годишно момиче. Механизмът на аборт при прилагане на това лекарство е неизвестен. Метамизол е инхибитор на простагландиновата синтетаза и е препоръчително да се използва с повишено внимание по време на бременност. При тази висока доза, вероятно част от лекарството преминава в тъканите на фетуса и може да предизвика директен токсичен ефект.

Кофеин

Прегледи на наличните проучвания не показват, че препоръчания прием на кофеин е вероятно да причини вродени дефекти. Няколко изследвания върху хора, свързани с редовно използване на кофеин са показали малко увеличение на честотата на спонтанен аборт или ниско тегло при



раждане обаче тези изследвания са критикувани методологично. Новородени с ниско тегло и преждевременно раждане са свързани с жените, които са приемали доза по-голяма от 300 mg кофеин дневно. Няма доказателства за връзка между консумацията на кофеин и вродени малформации (Teris, 2004 г.).

Частно контролирано проучване, използващо данни и серумни проби, подкрепи твърдението, че повишен риск от спонтанен аборт е свързано с консумация на големи количества кофеин, но не и с умерена консумация. Проучването обхваща група пациенти, за които са били на разположение достатъчно серумни проби, съставена 591 жени, които са имали спонтанни аборти и 2558 контроли. Серумните проби бяха анализирани за парахлантин концентрации да се оцени консумацията на кофеин, които, въпреки че анализът на серумни проби се наблюдава след 30 години на съхранение, се счита от изследователите за по-надеждна мярка за консумация на кофеин да разчита на доклади от изследваното на субектите. Концентрационен праг за парахлантин, за повишен риск от спонтанен аборт, се оказва 1845 ng / ml в резултат от консумацията на 600 милиграма (mg) (около 6 чаши кафе) дневно при жени със средно тегло 60 kg или 1100 mg (около 11 чаши кафе) при пушещи жени (Klebanoff et al, 2002)

Тиамин

Проучванията при животни не са установени данни за увреждане на плода. Thiamine се препоръчва за употреба по време на бременност, само когато ползата надвишава риска. Препоръчителната дневна доза (RDA) за тиамин по време на бременност е 1.4 mg / ден, независимо от възрастта на жената. Жените, износващи повече от един зародиш може да са сувеличени нужди от тиамин.

Кърмещи жени: активни метаболити на метамизол (MAA и AA) се намират в по-високи концентрации в майчиното мляко, отколкото в плазмата (Zylber-Katz et al, 1986). Съвсем наскоро, Chaves и др. (2009) е съобщено, че метамизол е медикамент, използван най-често за самостоятелно лечение от кърмещи майки в Бразилия (31.5% използват метамизол срещу 17.9% - парацетамол). Кофеинът се отделя в майчиното мляко. Не са открити данни за отделянето на тиамин в кърмата. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на тиамин при кърмачки.

Чернодробно увреждане: Елиминационният полуживот на метаболита MAA е значително удължен до 3.7 часа при асимптоматични носители на хепатит В, в сравнение със здрави индивиди. От друга страна, времето на полуживот на 4-formylaminoantipyrine метаболит е значително намален от 11.01-07.07 часа. Полуживот на AA и AAA не се различава статистически между носители на хепатит В и при здрави лица (Levy et al, 2001).

Бъбречна недостатъчност: По-малко от 8% от дозата се отделят през бъбреците като активен метаболит, MAA. Не е установена промяна в елиминирането на метамизол при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Критично болни пациенти с остра бъбречна недостатъчност са показали удължен полуживот на 4-MAA, вариращи от 2,5 до повече от 40 часа, което може да допринесе за сериозни реакции, дължащи се на натрупване на лекарството. Промяна в дозировката може да бъде необходима при пациенти с остра бъбречна недостатъчност или нарушена сърдечно-съдовата функция, поради шок.

Гериатрични пациенти: Клиничните проучвания на метамизол не включват достатъчен брой лица на възраст 65 и повече години за да се определи дали те отговарят различно от по-младите индивиди. В други клинични съобщения не се установяват разлики в повлияването между възрастните и по-младите пациенти (Zylber-Katz, 1989).

Влияние на пола и възрастта: Известно е, че отговорът на аналгетици е силно променлив. Когато се прилага болкоуспокояващо лекарство, са включени специфични и неспецифични ефекти. Специалните ефекти на лекарството имат собствена вариабилност, в зависимост от различията във възрастта, пола, типа опиоиден рецептор и разпределение, патологични състояния, анти-аналгезични ендогенни субстанции и произхода на болката (Fillingim & Gear, 2004; Pogoncu et al, 2004).



2000). В същото време, индивидуални различия на неспецифично (плацебо) активиране на ендогенни опиоидни системи са налице. Например, очакване и кондициониране са важни в плацебо отговор, и двете са тясно свързани с активиране на ендогенни опиоидни системи. Когато тези неспецифични фактори се елиминират или психически (скрити инжекции) или фармакологично (блокиране на опиоиди), променливостта на аналгетичния отговор е частично елиминиран.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасността при прилагане на съставките на лекарствения продукт при деца под 12 годишна възраст.

Антипиретичен ефект е изследван в рандомизирано, двойно-сляпо, многонационално проучване, включващо 555 деца. Изследването показва, че метамизол е значително по-ефективен от ибупрофен за постигане нормална температура на тялото; метамизол довежда до значително по-голямо намаляване на температурата, отколкото ибупрофен, и помага да се поддържа нормалната температура за по-дълъг срок [Wong A, Sibbald A, Ferrero F et al].

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метамизол се абсорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт, като достига максимална плазмена концентрация 60 до 90 минути след перорален прием.

След перорално приложение кофеин се абсорбира бързо и почти напълно. Пикова плазмена концентрация се достига след 50-75 минути, след перорален прием.

Витамин В1 след резорбцията се метаболизира до тиамин пиродифосфат – активната му форма, представляваща кофактор на ензима карбоксилаза.

Разпределение

Метамизол се свързва частично с плазмените протеини.

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

Биотрансформация

Метамизол се хидролизира до 4-метил-амино-антипирин. 4-ММА, бионаличността на който достига около 90 %, по-нататък се метаболизира в черния дроб до други активни метаболити: 4-формил-амино-антипирин (4-ФАА) и 4-амино-антипирин (4-АА), който от своя страна се ацетилира до 4-ацетил-амино-антипирин (4-ААА). Елиминационният полуживот на метамизол натрий е до 10 часа. Метаболитите му се откриват в цереброспиналната течност и се екскретират с майчиното мляко.

Кофеин се метаболизира се в черния дроб. Средният елиминационен полуживот на кофеин е 3 до 6 часа.

Витамин В1 след резорбцията се метаболизира до тиамин пиродифосфат – активната му форма, представляваща кофактор на ензима карбоксилаза. Кокарбоксилазата е коензим на пируватдеhidрогеназата, която заема ключово място в окислителното разграждане на глюкозата. Дневно в организма се разгражда (изразходва) около 1 mg тиамин.

Елиминиране

Метамизол се елиминира чрез бъбреците. 3 % от приетата доза се екскретира през бъбреците като непроменено лекарство.

Кофеин и метаболитите му се елиминират главно чрез урината (около 86 %), като 2 % са като непроменен кофеин.

Излишъкът на тиамин се отделя с урината. При повишаване нивото на глюкозата се отделя



необходимостта от тиамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Метамизол натрий е сравнително ниско токсично вещество.

Стойностите на средните летални дози за метамизол при плъхове са > 5000 mg/kg телесна маса след перорално приложение и 3437 mg/kg телесна маса след 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 проява на ембриотоксично и тератогенно действие на метамизол.

LD₅₀ за кофеин при перорално приложение на мишки е 350 mg/kg телесна маса. 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 в плода същите концентрации, както в майчиния организъм. При превишаване на дозата при бременни (над 600 mg дневно) има случаи на спонтанни аборти, мъртвородени или преждевременно раждане. Във високи дози, прилагани при експериментални животни има тератогенен ефект.

LD₅₀ за витамин B1 при перорално приложение върху плъхове е 3710 mg/kg телесна маса и върху мишки - 8224 mg/kg. Няма данни за мутагенно, канцерогенно или токсично действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза;
Пшенично нишесте;
Повидон;
Талк;
Магнезиев стеарат;
Желатин;
Силициев диоксид, колоиден, безводен.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия, съдържаща 9 таблетки в един Alu/PVC блистер.
Картонена кутия, съдържаща 18 таблетки в два Alu/PVC блистера.
Картонена кутия, съдържаща 20 таблетки в два Alu/PVC блистера.



Картонена кутия, съдържаща 27 таблетки в три Alu/PVC блистера.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД
Бул. Симеоновско шосе № 130
София 1700, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130266

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

22.08.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2017г.

