

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Информация за идентификация на продукта - произведението

20190239

BG/MK/MP-58177

Сериен №

10-03-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дро Спаз Комплекс 400 mg/60 mg/40 mg прах за перорален разтвор в саше

Dro Spaz Complex 400 mg/60 mg/40 mg powder for oral solution in sachet

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в едно саше:

Метамизол натрий монохидрат (Metamizole sodium monohydrate) 400 mg

Кофеин (Caffeine) 60 mg

Дротаверин хидрохлорид (Drotaverine hydrochloride) 40 mg

Помощни вещества с известно действие: захароза 2,07 g в една доза

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор в саше.

Външен вид – светложълт прах с мирис на череша.

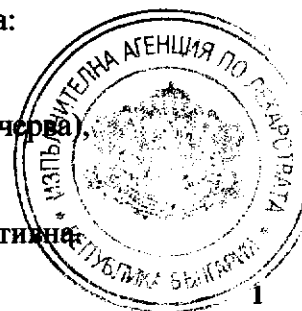
### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Дро Спаз Комплекс се прилага при възрастни и юноши над 15 години за краткосрочно лечение на силно изразено главоболие, рефрактерно на лечение с други аналгетици, включително леко до средно изразена мигрена.

Дро Спаз Комплекс е предназначен за употреба при възрастни (над 15 години) за симптоматично лечение на:

- болка с висока интензивност от различен произход;
  - болки, свързани с контрактилни състояния на гладката мускулатура:
    - 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 метаболитните 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

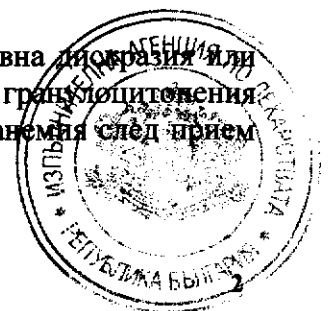
Този лекарствен продукт е предназначен за краткосрочно приложение. При продължителна терапия с метамизол се изисква консултация с лекар и редовно мониториране на кръвната картина, вкл. диференциална кръвна картина.

### 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 някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- свръхчувствителност към други лекарства от групата на пиразолоните или пиразолодините (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 гастро-интестинална хеморагия;
- анамnestични данни за настоящи или установени в миналото кръвна диокразия или депресия на костния мозък, особено ако се касае за левкопения, гранулоцитопения ( $<1500 / \text{mm}^3$ ), агранулоцитоза, хемолитична анемия, апластична анемия след прием на метамизол, други пиразолони или пиразолодини, НСПВС;



- нарушена миелоидна функция (напр. след лечение с цитостатици) или заболявания на хемопоетичната 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

##### Реакции от страна на имунната и хемопоетичната система

Приемът на метамизол може да предизвика, макар и в редки случаи, животозастрашаващи нежелани реакции, като анафилактичен шок и агранулоцитоза.

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.

При пациентите с анамнеза за анафилактични и други имунно обусловени реакции към метамизол (напр. агранулоцитоза и тромбоцитопения) трябва да се има предвид повишения риск за развитие на такива след прием и на други пиразолони, пиразолидини или аналгетици от други групи.

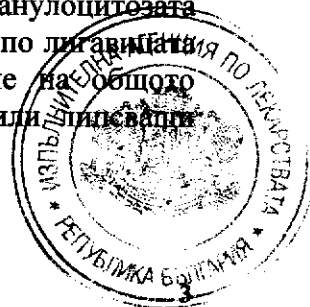
Рискът от тежки анафлактоидни реакции е по-висок при:

- 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 сълзотечение, 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.

В случай, че се установи клинична симптоматика, суспектна за развитие на агранулоцитоза или тромбоцитопения, приложението на продукта трябва да бъде преустановено незабавно, да се извършат подходящи клинично-лабораторни изследвания и да се предприемат съответни терапевтични мерки.

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



При пациенти с неоплазии и подложени на лечение с цитостатици, приложението на продукта е необходимо да бъде съпроводено с регулярен контрол на кръвната картина с оглед превенция на агранулоцитоза и тромбоцитопения.

#### Хипотония, циркулаторен колапс и други нарушения от страна на сърдечно-съдовата система

Метамизол може да предизвика хипотензивни реакции, които могат да бъдат и доза-зависими (вижте 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 хипотензия след прием на метамизол в тези случаи е по-висок.

За намаляване на риска от хипотензивни реакции е необходимо да влязат в съображение 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 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 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 причинна за чернодробното увреждане.

#### Други



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

Пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите на тези животозастрашаващи кожни реакции и да бъдат проследявани за такива при продължително лечение.

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 дипиридамол, поради което това лекарство не трябва да се приема най-малко 12 часа преди теста.

Продуктът съдържа 2,07 g захар в една доза, което трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

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



## Метамизол

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.

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 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 хлороквин.

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

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

Метамизол може да понижи ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина срещу 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 сулфониурейните производни увеличава риска от хипогликемия. Следователно, нивата на кръвната захар трябва да се наблюдават по-често и при необходимост да се намали дозата на антидиабетните средства.

Храната може да доведе до незначими промени в кинетиката на активния метаболит 4-метиламиноанпирин (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.

Оралните 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 идроципламиз 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**

### Фертилитет

Няма данни за нарушения на фертилитета.

### 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 (вж. точка 5.3).

Дро Спаз 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.

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

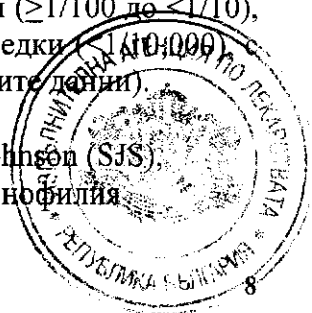
Приложението на Дро Спаз Комплекс в обичайните терапевтични дози не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

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 ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $\geq 1/100,000$  до  $< 1/10,000$ ), неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

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





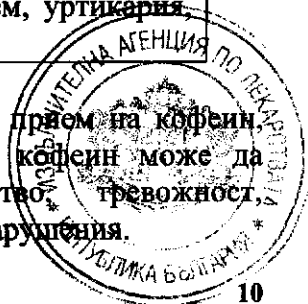
и системни симптоми (DRESS) са съобщавани във връзка с лечението с метамизол (вж. точка 4.4).

MeDRA SOC	Нежелана лекарствена реакция
<b>Метамизол</b>	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> 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 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.
<b>Нарушения на имунната система</b> Редки Много редки  С неизвестна честота	Анафилактични и анафилктоидни реакции Аналгетична астма, ангиоедем, диспнея, бронхоспазъм, астматичен пристъп, аритмия, хипотония Анафилактичен шок
<b>Сърдечни нарушения</b>  Нечести  С неизвестна честота	Хипотония Значима, в някои случаи критична, хипотензивна реакция може да се наблюдава при пациенти с изразена хиперпирексия, без клинични признаци на свръхчувствителност. Тахикардия, палпитации
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести Редки  Много редки  С неизвестна честота	Обрив, сърбеж Макулопапулозен екзантем, уртикария, сърбеж, еритема, пурпура Синдром на Steven's-Johnson, синдром на Lyell, токсична епидермална некролиза Прекомерно изпотяване, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	



Много редки	Остри нарушения на бъбречната функция (протеинурия, олигурия, анурия до остра бъбречна недостатъчност), остър интерстициален нефрит
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> С неизвестна честота	Замаяност
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Много редки	Бронхоспазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> С неизвестна честота	Загуба на апетит, гадене, повръщане
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> С неизвестна честота	Холестаза Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (вж. точка 4.4)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> С неизвестна честота	Умора, оцветяване на урината в червено (предизвикано обикновено от наличието на ниски концентрации от безвредния метаболит рубазонова киселина)
<b>Кофеин</b>	
<b>Нарушения на нервната система*</b> Нечести	Нервност, повишена възбудимост, замаяване, раздразнителност, тревожност, тремор
<b>Сърдечни нарушения</b> Много редки	Палпитации, тахикардия, повишение на артериалното налягане
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Много редки	Гадене, повръщане
<b>Дротаверинов хидрохлорид</b>	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Редки	Гадене, констипация
<b>Нарушения на нервната система</b> Редки	Главоболие, замаяност, безсъние
<b>Сърдечни нарушения</b> Редки	Палпитации, хипотония
<b>Нарушения на имунната система</b> 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 гастро-интестинални 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 клиничната картина се владее от симптомите на интоксикация с метамизол, която се проявява с гастро-интестинални 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, усилен диуреза, тахикардия или аритмия, безсъние, безпокойство, възбуда, тревожност, нервност, тремор, конвулсии.

Предозирането с дротаверин може да предизвика ритъмни и проводни сърдечни нарушения, вкл. пълен бедрен 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).

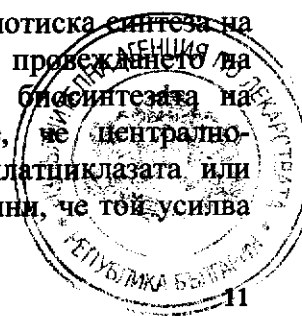
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **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 инфлуksa на калциеви йони в ноцицепторите. Има данни, че той усилва



отделянето на  $\beta$ -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 е ФДЕ III, 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 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 кръвообръщението на тъканите поради вазодилатативния 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 (МАО), 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 min. и 2<sup>-ия</sup> час. Времето на полуживот е приблизително 5 часа.

Дротаверин се абсорбира бързо и пълно след перорално приложение. Максимална плазмена концентрация се достига 45 – 60 min.

### Разпределение

Степента на свързване с плазмените протеини за четирите метаболита на метамизол е както следва: 4-метил-амино-антипирин (МАО) – 57.6%, 4-амино-антипирин (АО) – 47.9%, 4-формил-амино-антипирин (ФАО) – 17.8%, 4-ацетил-амино-антипирин (ААО) – 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 FAA и AA. AA от своя страна се подлага на ацетилиране, в резултат на което се образува AAA.

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 FAA и AAA 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 орално 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 неколккратно 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 клинично-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 намесва в процесите на ДНК синтеза. Премахва през плацентата и достига у плода същите концентрации, 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  
Натриев циклават  
Ацесулфам калий  
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 при температура под 25 °С.

### **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**

Адифарм ЕАД  
бул Симеоновско шосе № 130  
1700 София  
България



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20190239

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

24.10.2019

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2022

