

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <i>20130725</i>
Разрешение № <i>11-27357</i> / <i>29-11-2013</i>
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Генералгин 500 mg таблетки
Generalgin 500 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg метамизол натрий (metamizole sodium).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели до леко бледожълтеникави, кръгли, плоски таблетки с фасета, с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Краткотрайно симптоматично лечение на умерена до силна болка от различен произход, например главоболие, зъбобол, тригеминална невралгия, херпес зостер, радикулит, артрит, миалгии, постоперативна болка, болка при онкологични заболявания, бъбречни и жлъчни колики. Фебрилни състояния, особено такива, които не се повлияват от други мерки или употребата на други мерки е неподходяща.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 15-годишна възраст

Препоръчителната еднократна доза е 500 до 1000 mg (1-2 таблетки) до 4 пъти дневно. Максималната дневна доза е 4 g (8 таблетки), разделена на 3-4 отделни дози.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или други пиразолони (феназон, изопропил-аминофеназон, пропифеназон или фенилбутазон), или към някоя от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина, други нестероидни противовъзпалителни средства или други аналгетици (парацетамол).



Хематологични заболявания като апластична анемия, агранулоцитоза, левкопения или други, протичащи с миелосупресия.

Остра интермитентна порфирия.

Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

Бременност и кърмене.

Деца на възраст под 15 години.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Метамизол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка чернодробна, бъбречна и сърдечна недостатъчност, пациенти с хронични обструктивни белодробни заболявания или бронхиална астма.

Необходимо е повишено внимание и при пациенти със съществуваща стомашно-чревна язва или анамнеза за язва, кървене или перфорация.

Обезболяващи, съдържащи пиразолоновото производно метамизол, са свързани с рядък животозастрашаващ риск от анафилактичен шок и агранулоцитоза (вж. точка 4.8).

Пациенти, които са имали анафилактична реакция към метамизол, са особено склонни да реагират по същия начин и на други неопиоидни аналгетици.

При пациенти с анамнеза за анафилактични и други имунно обусловени реакции към метамизол (напр. агранулоцитоза) трябва да се има предвид повишения риск за подобни реакции към други пиразолонови производни и пиразолидин..

В случай, че е налице клинична симптоматика суспектва за развитие на агранулоцитоза или тромбоцитопения, приложението на продукта трябва да бъде преустановено незабавно и да се извършат подходящи лабораторни изследвания. Преустановяването на лечението не трябва да изчаква получаването на резултатите от лабораторните изследвания.

При пациенти, приемащи високи дози метамизол за продължителни периоди, трябва да се проследява кръвната картина.

Необходимо е повишено внимание и при пациенти, приемащи цитостатици, както и при пациенти в старческа възраст.

Анафилактични или анафилactoидни реакции

Парентералното приложение на болкоуспокояващи се свързва с по-висок риск от анафилактични или анафилactoидни реакции.

Рискът от тежки анафилactoидни реакции към болкоуспокояващи се увеличава значително при пациенти с:

- аналгетичен астматичен синдром или аналгетична непоносимост с ангиоедем и уртикария;
- бронхиална астма, особено при съпътстващи риносинусит и носни полипи;
- хронична уртикария;
- непоносимост към оцветители или консерванти;
- непоносимост към алкохол. Тези пациенти имат симптоми като кихане, съзене на очите и силно зачервяване на лицето, когато консумират дори малки количества алкохол. При тези пациенти аналгетичният астматичен синдром може да не бъде диагностициран.

Хипотонични реакции

Обезболяващите могат да предизвикат хипотонични реакции. Тези реакции са дозозависими. Това се среща по-често при парентерално приложение на метамизол. Рискът от тези реакции се увеличава при:

- бързо интравенозно инжектиране;
- пациенти с предшестваща хипотония, хиповолемия или дехидратация, нестабилна циркулация или начална циркулаторна недостатъчност (например при пациенти с инфаркт на миокарда или



травма);

– пациенти с висока температура.

Затова се изисква внимателно наблюдение на тези пациенти. Може да са необходими превантивни мерки (напр. циркулаторна реанимация), за да се намали рискът от хипотонични реакции.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метамизол може да причини понижаване на концентрацията на циклоспорин в кръвта.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно при едновременно прилагане с други аналгетици.

Едновременната употреба на метамизол с метотрексат и литий може да повиши кръвната концентрация на тези лекарства, което може да доведе до появата на токсични ефекти.

Едновременната употреба на метамизол с перорални антикоагуланти или нискомолекулен хепарин може да увеличи риска от стомашно-чревно кървене.

Едновременната употреба с нестероидни противовъзпалителни лекарства може да повиши риска от стомашно-чревно кървене, пептична язва и перфорация на червата.

При добавяне на метамизол към антидиабетно лечение със сулфанилурейни производни може да възникне хипогликемия.

Едновременното прилагане на метамизол с хлорпромазин е свързано с риск от тежка хипотермия.

Лекарственият клас пиролозони са известни със своята възможност да взаимодействат и да променят ефикасността на антихипертоничните лекарства и диуретици. НСПВС могат да намалят хипотоничния и натриуретичния ефект на АСЕ инхибиторите.

Алкохолът може да усилва ефекта на метамизол. Трябва да се избягва приемът на алкохол по време на лечението, тъй като метамизол може да увеличи потискащия си ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на метамизол при бременни жени.

Метамизол преминава през плацентата. В проучвания при животни метамизол не показва тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Тъй като не съществуват достатъчно данни за хора, метамизол не трябва да се използва при бременни жени.

Въпреки че метамизол е слаб простагландинов инхибитор, възможността за преждевременно затваряне на дуктус артериозус и перинатални усложнения не могат да се изключат.

Кърмене

Метаболитите на метамизола се отделят в кърмата, затова жените не трябва да кърмят до 48 часа след последния прием на метамизол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метамизол не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, които са съобщавани в проучвания на метамизол, са категоризирани по-долу по системо-органични класове. Те са изброени по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки (от $\geq 1/100\,000$ до $< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: левкопения.

Много редки: Използването на метамизол може да увеличи риска от апластична анемия, тромбоцитопения и дори агранулоцитоза, особено при пациенти в старческа възраст.

Тромбоцитопенията води до повишена склонност към кървене (появата на петехии по кожата или лигавиците). Рискът от агранулоцитоза може да се увеличи, ако метамизол се приема в продължение на повече от една седмица. Последиците от костномозъчна недостатъчност, въпреки че са много редки, са потенциално фатални и дори могат да се наблюдават при пациенти, които са използвали метамизол в миналото без проблеми. Признаците на агранулоцитоза са висока температура, втрисане, болки в гърлото, затруднено преглъщане, болезнени възпалени язви по лигавицата на устата, носа и гърлото, както и възпаление на ануса и гениталиите. При пациенти, получаващи лечение с антибиотици, тези признаци могат да бъдат отслабени.

Лимфните възли или слезката обикновено са нормални или слабо увеличени. СУЕ е ускорена, а гранулоцитите са значително намалели или напълно липсват. Обикновено, но не винаги стойностите на хемоглобина, еритроцитите и тромбоцитите са нормални.

Метамизол може да причини хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични или анафилактоидни реакции, особено след парентерално приложение.

Такива реакции могат да се появят по време на инжектиране или веднага след прилагане, но също така могат да се развият часове по-късно. Въпреки това те възникват основно в рамките на първия час след приложението.

По-леките реакции включват сърбеж, парене, еритем, уртикария и оток на кожата и лигавиците, диспнея и редки гастроинтестинални оплаквания. Тези реакции могат да се развият в по-тежки форми на генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (оток на ларинкса), тежък бронхоспазм, сърдечна аритмия, хипотония (понякога може да последва повишаване на кръвното налягане).

Много редки: Внезапен циркулаторен шок като анафилактичен или анафилактоиден тип реакция към метамизол (обикновено в първия час след приема на лекарството, но може да се появи и по-късно). Предупредителните признаци включват: гадене, студена пот, замаяване, бледност и затруднено дишане. Могат да се появят оток на лицето, хрипове, сърбеж, стягане в гърдите, ускорен пулс и усещане за студ в крайниците.

При пациенти с аналгетичен астматичен синдром реакциите на непоносимост се проявяват под формата на типичен астматичен пристъп.

Психични нарушения

С неизвестна честота: сомнолентност

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: главоболие

Съдови нарушения

Нечести: по време на приложението на метамизол може да се появи хипотония. Хипотоничните реакции по време на или след прилагане не са последвани от други признаци на анафилактоидна или анафилактична реакция. Такива реакции могат да доведат до критичен спад на кръвното налягане. Бързото интравенозно инжектиране увеличава риска от хипотонична реакция. При хиперпирексия, която е зависима от дозата, може да възникне критично понижаване на кръвното налягане без други признаци на свръхчувствителност.

Много редки: циркулаторен шок

Респираторни нарушения



Много редки: аналгетичен астматичен синдром

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: сухота в устата, гадене, повръщане и дразнене на стомаха, включително ерозия, кървене и пептична язва.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: фиксиран лекарствен еритем.

Редки: макулопапулозен обрив. Могат да се появят по-леки реакции като сърбеж, парене, зачервяване, уртикария и подуване на кожата. Тези реакции могат да се превърнат в по-тежки форми на генерализирана уртикария.

Много редки: Синдром на Стивънс-Джонсън или синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: нефротоксичността от пиразолони в сравнение с други нестероидни противовъзпалителни средства е рядка и статистически незначима. В някои случаи, особено при предшестващо бъбречно заболяване или анамнеза за предозирание, използването на метамизол може да доведе до преходно нарушена бъбречна функция с намалено отделяне на урина (олигурия), пълно спиране на отделянето на урина (анурия) или повишена екскреция на протеин в урината (протеинурия). Развитие на остра бъбречна недостатъчност, остър интерстициален нефрит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: умора

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозирание

Появата на предозирание е рядка; по целия свят се използват дневни дози в размер до 15 g без непосредствени последици. Ако по някакъв начин възникне интоксикация с метамизол натрий, това води до леки или много сериозни симптоми, в зависимост от степента на превишаване на дозата. Това може да доведе до гадене, повръщане, коремна болка, червеникаво оцветяване на урината, замайване, гърчове, мидриаза, нарушена функция на бъбреците и черния дроб, хипотония, шок и нарушение на съзнанието, което може да доведе до кома.

Лечението е симптоматично и се състои от стомашна промивка, приложение на медицински въглен, диуретици, кислород, аналептици и барбитурати. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, пиразолони



АТС код: N02BB02

Механизъм на действие

Метамизол натрий е пиразолоново производно, принадлежащо към групата на ненаркотичните аналгетици. Той има аналгетично, антипиретично, противовъзпалително и спазмолитично действие.

Ефектите на метамизол натрий са резултат от централното и периферно действие на лекарството. Централното действие е в резултат на потискане на усещането за болка в централната нервна система, а също и чрез инхибиране на COX-3 в мозъка. Периферно, метамизол натрий също чрез инхибитори на COX инхибира синтеза на простагландини, които стимулират ноцицепторите и предизвикват болка. Доказано е, че простагландините намаляват прага на дразнене, както и чувствителността на ноцицепторите към други медиатори като брадикинин и хистамин. Антипиретичното действие на метамизол натрий е в резултат на неговото влияние върху терморегулационния център и повишеното отделяне на телесна топлина.

Противовъзпалителният ефект се дължи предимно на инхибиране на синтеза на простагландини.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метамизол напълно се хидролизира до фармакологично активния 4-N-метиламиноантипирин (МАА). Бионаличността на МАА е около 90% и е малко по-висока след перорално, отколкото след парентерално приложение.

Клиничната ефикасност се базира основно на МАА и до известна степен на метаболита 4-аминоантипирин (АА). Стойностите на AUC за АА съставляват около 25% от стойностите на AUC за МАА. Метаболитите 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формиламиноантипирин (ФАА) изглежда са фармакологично частично неактивни.

Следва да се отбележи, че всички метаболити притежават нелинейна фармакокинетика.

Клиничното значение на това явление е неизвестно. При краткосрочно лечение натрупването на метаболити е с малка значимост.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 58% за МАА, 48% за АА, 18% за ФАА и 14% за ААА.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на метамизол след интравенозно приложение е около 14 минути. След интравенозно приложение около 96% от радиоактивно белязана доза се открива в урината, а около 4% във фекалиите. След еднократна перорална доза 85% от метаболитите се отделят чрез урината, от които $3 \pm 1\%$ МАА, $6 \pm 3\%$ АА, $26 \pm 8\%$ ААА и $23 \pm 4\%$ 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. Съответният плазмен полуживот е $2,7 \pm 0,5$ часа за МАА, $3,7 \pm 1,3$ часа за АА, $9,5 \pm 1,5$ часа за ААА и $11,2 \pm 1,5$ часа за ФАА.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

При пациенти в старческа възраст AUC се увеличава от 2 до 3 пъти. След приемане на еднократна доза полуживотът на МАА и ФАА се увеличава около 3 пъти при пациенти с цироза на черния дроб, докато времето на полуживот на АА и ААА не се увеличава в същата степен. При тези пациенти трябва да се избягват високи дози.

Наличните данни от пациенти с нарушена бъбречна функция показват намалена екскреция на някои метаболити (ААА и ФАА). По тази причина при тези пациенти трябва да се избягват високи дози.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

Проучвания на субхронична и хронична токсичност са проведени при различни животински видове. Плъхове са получавали 100-900 mg метамизол натрий/kg телесно тегло перорално за период от 6 месеца. При най-високата доза (900 mg/kg телесно тегло) увеличаване на ретикулоцитите и вътрешните тела на Ерлих се наблюдава след 13 седмици.

Кучета са получавали метамизол натрий в дози от 30-600 mg/kg телесно тегло за период от 6 месеца. От 300 mg/kg телесно тегло се наблюдава зависима от дозата хемолитична анемия и функционални бъбречни и чернодробни промени.

Мутагенност и карциногенен потенциал

Метамизол натрий не е достатъчно изследван за потенциална мутагенност. Съществуват данни за мутагенно действие на метамизол натрий, но са получени и отрицателни резултати.

Дългосрочни изследвания върху плъхове не дават данни за карциногенен потенциал. В 2 от 3 дългосрочни проучвания върху мишки се наблюдават увеличени хепатоцелуларни аденоми при високи дози.

Токсичност по отношение на репродукцията

Проучвания за ембриотоксичност при плъхове и зайци не показват индикации за тератогенни ефекти.

Ембриолетални ефекти се наблюдават при зайци от дневна доза 100 mg/kg телесно тегло, която не е токсична при бременни животни. При плъхове ембриофетални ефекти се появяват при дози, които са токсични при животните майки. Дневни дози над 100 mg/kg телесно тегло при плъхове водят до удължена бременност и усложнения при раждане с повишена смъртност на майките и потомството.

Изследвания на фертилитета показват леко намаляване на гестационната норма в родителското поколение в доза над 250 mg/kg телесно тегло на ден. Фертилитетът на поколение F1 не се уврежда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Повидон

Натриев лаурилсулфат

Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Пет (5) години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Генералгин 500 mg таблетки е опакован в първична опаковка от Al/PVC блистери, всеки блистер съдържа 10 таблетки.

Картонената кутия съдържа два (2) блистера и листовка за пациента.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Генерика ООД
Комплекс Младост, бул. Република №15
9020 Варна,
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

