

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (20 капки) перорални капки съдържа 500 mg метамизол натрий 1 H<sub>2</sub>O (*metamizole sodium 1 H<sub>2</sub>O*)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор  
Бистър жълт разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно лечение на:

- остра и силна болка след нараняване или хирургична интервенция, когато други аналгетици са неефективни или противопоказани
- колики
- други силни остри или хронични болки, ако са противопоказани други терапевтични мерки
- хиперпирексия, неподлежаща на друг вид лечение

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата зависи от силата на болката или степента на повишаване на температурата и индивидуалната чувствителност към метамизол.

Най-общо трябва да се избира най-ниската доза, контролираща болката и температурата. Ефектът може да се очаква 30 до 60 минути след пероралното приложение.

При деца и юноши до 14 години метамизол натрий 1 H<sub>2</sub>O трябва да се дава от 8 до 16 mg/kg телесно тегло единична доза.

При висока температура доза от 10 mg/kg телесно тегло е най-общо достатъчна за деца.

Възрастни и юноши от 15 годишна възраст (над 53 kg) може да приемат до 1000 mg за единична доза. Ако ефектът е незадоволителен, тази единична доза може да се дава до 4 пъти дневно, но не повече от 3g дневно.

Следната дозировачна таблица съдържа препоръчителните единични дози и максималните дневни дози.

възраст / телесно тегло	еднократна доза	максимална дневна доза
3 – 11 месеца (5 - 8 kg)	2 – 4 капки (еквивалентни на 50-100 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )	до 12 капки (еквивалентни на 300 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )
1 – 3 години (9 – 15 kg)	3 - 10 капки (еквивалентни на 75-250 mg метамизол	до 30 капки (еквивалентни на 750 mg метамизол

НАСТЪПИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050393
Разрешение №	11-11647 / 22.12.2009
Издание №	/

	натрий 1 H <sub>2</sub> O )	натрий 1 H <sub>2</sub> O )
4 – 6 години (16 – 23 kg)	5 – 15 капки (еквивалентни на 125-375 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )	до 45 капки (еквивалентни на 1125 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )
7 – 9 год. (24 – 30 kg )	8 – 20 капки (еквивалентни на 200-500 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )	до 60 капки (еквивалентни на 1500 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )
10-12 години (31-45 kg)	10-30 капки (еквивалентни на 250-750 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )	до 90 капки (еквивалентни на 2250 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )
13-14 години (46-53 kg)	15-35 капки (еквивалентни на 375-875 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )	до 105 капки (еквивалентни на 2625 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )
Възрастни и юноши над 15 години (над 53 kg)	20-40 капки (еквивалентни на 500-1000 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )	до 120 капки (еквивалентни на 3000 mg метамизол натрий 1 H <sub>2</sub> O )

#### **Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се намали, тъй като екскрецията на разпадните продукти на ХЕКСАЛГИН може да е забавена.

#### **Влошено общо състояние и нарушен креатининов клирънс**

Дозата трябва да се намали при пациенти с влошено общо състояние и нарушен креатининов клирънс, тъй като екскрецията на разпадните продукти на ХЕКСАЛГИН може да е забавена.

#### **Нарушени бъбречна и чернодробна функции**

Тъй като скоростта на елиминиране е понижена при нарушена бъбречна и чернодробна функция, многократните високи дози трябва да се избягват. При краткосрочно приложение не е необходима редукция на дозата. Няма наличен опит от продължителна употреба.

#### **Начин на приложение**

ХЕКСАЛГИН перорални капки трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

#### **Продължителност на приложение**

Без лекарско предписание, метамизол може да се прилага като аналгетик до 5 дни, а като антипиретик до 3 дни.

Продължителността на приложение зависи от вида и тежестта на заболяването. При продължителна терапия с метамизол се изисква редовно мониториране на кръвната картина, вкл. диференциална кръвна картина.

### **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към метамизол или други пиразолони или пиразолидини (това включва също пациенти, реагирали с агранулоцитоза след употреба на това вещество), както и към някои от помощните вещества
- пациенти с установена аналгетична астма или аналгетична непоносимост тип уртикария-ангиоедем, т.е. пациенти, реагиращи с бронхоспазъм или други анафилактични реакции към салицилати, парацетамол или други неопиоидни аналгетици като диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен
- нарушена миелоидна функция (напр. след лечение с цитостатици) или заболявания на хемопоетичната система
- пациенти с вродена глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност (риск от хемолиза)
- пациенти с остра чернодробна порфирия (риск от пристъп на порфирия)
- последен триместър на бременността (вж. точка 4.6)
- новородени и кърмачета под 3 месеца или под 5 kg телесно тегло, тъй като няма достатъчно клиничен опит

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ХЕКСАЛГИН съдържа пиразолоновото производно метамизол, при което макар и рядко може да е налице риск от животозастрашаващ шок и агранулоцитоза (виж точка 4.8).

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

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

Ако възникнат признаци на агранулоцитоза или тромбоцитопения, употребата на метамизол трябва да се прекрати незабавно. Лечението трябва да се преустанови преди да се получат резултатите от лабораторните тестове.

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

- пациенти със синдром на аналгетична астма или аналгетична непоносимост от тип уртикария (виж точка 4.3)
- пациенти с бронхиална астма, особено с едновременно присъстващ риносинусит и назални полипи
- пациенти с хронична уртикария
- пациенти с непоносимост към оцветители (напр. тартразин) или консерванти (бензоати)
- пациенти с алкохолна непоносимост. Такива пациенти реагират дори на малки количества алкохол със симптоми като кихане, сълзене и силно зачервяване на лицето. Такава алкохолна непоносимост може да бъде доказателство за недиагностициран синдром на аналгетична астма (виж точка 4.3).

Метамизол може да провокира хипотонични реакции (виж точка 4.8). Тези реакции зависят от дозата. Тяхната поява може да се очаква предимно при парентерално, отколкото при ентерално приложение. Рискът от такива реакции е повишен също при:

- пациенти с хипотония, обемен дефицит или дехидратация, нестабилно кръвообръщение или начален циркулаторен колапс (пациенти с инфаркт на миокарда или политравма)
- пациенти с хиперпирексия

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

При пациенти, при които задължително трябва да се избягва понижаване на кръвното налягане, както и при пациенти с тежко коронарно сърдечно заболяване или значителна стеноза на мозъчните съдове, метамизол може да бъде прилаган само след внимателно мониториране на хемодинамичните параметри.

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

Преди прилагането на метамизол пациентът трябва да се разпита подробно. При пациенти с повишен риск от анафилактична реакция, метамизол трябва да се използва само след внимателна оценка на съотношението полза-риск. Ако метамизол се прилага в такива случаи, пациентът трябва строго да се наблюдава и да се осигурят мерки за спешна помощ.

20 капки разтвор (1 ml) съдържат 1,5 mmol (34,3 mg) натрий. Да се вземе предвид при пациенти на контролирана на натрий (безсолна) диета.

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

Метамизол може да понижи плазмените концентрации на циклоспорин, поради което при едновременно приложение нивата на циклоспорин трябва да бъдат мониториранни.

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

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

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно клинични данни относно приложението на метамизол по време на бременност. Метамизол преминава през плацентата. В експериментални проучвания при животни метамизол не показва тератогенни ефекти (вижте точка 5.3). Тъй като няма достатъчно опит при хора, ХЕКСАЛГИН не трябва да се приема през първите 3 месеца от бременността и да се приема през втория триместър на бременността само след внимателна оценка от страна на лекаря на полза-риск съотношението.

Въпреки че метамизол е само слаб инхибитор на простагландиновата синтеза, не може да се изключи вероятността от преждевременно затваряне на Боталовия проток, както и перинатални усложнения в резултат на понижаване на тромбоцитната агрегация при плода и майката. Поради тази причина метамизол е противопоказан през последния триместър на бременността.

Метаболитите на метамизол преминават в майчиното мляко. Поради това кърменето трябва да бъде прекъснато през първите 48 часа след приложението на ХЕКСАЛГИН.

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

При приложение на препоръчителната доза няма известни нарушения в концентрацията и реактивността. Като предпазна мярка при прием на високи дози трябва да се избягва шофиране, работа с машини или други опасни дейности, особено след приложение на алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Много чести	( $\geq 1/10$ )
Чести	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Нечести	( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
Редки	( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Много редки	(< 1/10 000)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

#### Нарушения на имунната система

Кожни алергични реакции

*Нечести*

Типичен лекарствен обрив

*Редки*

Макулопапулозна екзантема. Анафилактоидни или анафилаклични реакции, особено след парентерално приложение. Такива реакции към лекарствени продукти може да се развият веднага след приложение или няколко часа по-късно.

По-леките реакции се проявяват с типични признаци от страна на кожата и лигавиците (напр. сърбеж, затопляне, зачервяване на кожата уртикария и оток), диспнея и, по-рядко, стомашно-чревни оплаквания. По-леките реакции могат да прогресират в по-тежки форми с

генерализирана уртикария, тежък ангиоедем (също и в областта на ларинкса), тежък бронхоспазъм, аритмия, хипотония (понякога първо започва като хипертония).

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

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

*Много редки*

Синдром на аналгетична астма, синдроми на Stevens-Johnson или Lyell, циркулаторен шок.

### **Нарушения на кръвоносната и лимфна системи**

*Редки*

Левкопения

*Много редки*

Агранулоцитоза или тромбоцитопения. Тези реакции са предимно имунологично обусловени. Те може да възникнат и ако метамизол е приложен без да е имало усложнения в анамнезата.

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

Типичните признаци на агранулоцитоза включват повишена температура, втрисане, възпалено гърло, затруднено преглъщане, както и възпалителни промени на устната, назалната, фарингеалната, гениталната и аналната лигавици. Лимфните възли или слезката обикновено са нормални или слабо увеличени. При пациенти, приемащи антибиотици, тези признаци могат да бъдат слабо изразени. СУЕ е значително повишена, гранулоцитите са намалени или липсват. Като цяло, но не винаги, нормални стойности се наблюдават за хемоглобин, еритроцити и тромбоцити.

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

### **Сърдечно-съдови нарушения**

*Нечести*

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

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

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

*Много редки*

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

## **4.9 Предозиране**

*Симптоми*

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

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

#### *Терапевтични мерки*

Няма специфичен антидот за метамизол.

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

Лечението при предозиране, както и предпазването от тежки усложнения изисква общи и специфични интензивни грижи.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

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

Трябва да се има предвид, че всички метаболити имат нелинейна фармакокинетика. Не е известно клиничното значение на това явление. При краткотрайно лечение натрупването на метаболити има минимално значение.

Свързването с плазмените протеини е 58% за 4-N-метиламиноантипирин, 48% за 4-аминоантипирин, 18% за 4-N-формиламиноантипирин и 14% за 4-N-ацетиламиноантипирин.

След интравенозно приложение плазменният полуживот на метамизол е около 14 минути. Около 96% от радиоактивно белязана доза са открити в урината след интравенозно приложение и около 6% във фекалиите. След еднократно перорално приложение 85% от метаболитите екскретирани с урината са идентифицирани като 3±1% МАА, 6±3% АА, 26±8% ААА и 23±4% ФАА. Бъбречният клирънс след еднократна перорална доза от 1 g метамизол е 5±2 ml/min за МАА, 38±13 ml/min за АА, 61±8 ml/min за ААА и 49±5 ml/min за ФАА. Съответните плазмени полуживоти са 2,7±0,5 h за МАА, 3,7±1,3 h за АА, 9,5±1,5 h за ААА и 11,2±1,5 h за ФАА.

При лечение на пациенти в напреднала възраст АUC е 2-3 пъти увеличено. След еднократна перорална доза полуживота на МАА и ФАА е повишен около 3 пъти при пациенти с хепатоцироза, докато полуживота на АА и ААА не се повишава в същата степен. При тези пациенти не трябва да се прилагат високи дози.

Наличните данни за пациенти с нарушена бъбречна функция показват понижена степен на елиминирани на някои метаболити (AAA и FAA). Поради тази причина трябва да се избягват високи дози при пациенти с нарушена бъбречна функция.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

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

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

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

Тестовите за фертилност показват слабо понижаване на раждаемостта при родителското поколение при дневни дози над 250 mg/kg телесно тегло. Фертилността при F<sub>1</sub> – поколението не е нарушена.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

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

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност е 4 години.

Разтворът е стабилен 6 месеца след първоначално отваряне на опаковката.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

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

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG  
Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen, Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20050393

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

15.07.2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2008

**11. РЕЖИМ НА ПРЕДПИСВАНЕ**

По лекарско предписание за деца до 12 год.  
Без лекарско предписание за възрастни и деца над 12 год.