

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АНАЛЬГИН, 500 мг, таблетки

Международное непатентованное наименование

Metamizole sodium.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит: *действующее вещество*: метамизол натрия (анальгин) – 500 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахар белый (в виде сахарной пудры).

Одна таблетка содержит 1,6 ммоль натрия (33,0 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или слегка желтоватого цвета, плоскоцилиндрические, с риской с одной стороны* и фаской.

*Риска предназначена для деления таблетки с целью облегчения проглатывания.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- острая боль после травмы или хирургического вмешательства;
- почечная и печеночная колики (в комбинации со спазмолитическими средствами);
- боль, при онкологических заболеваниях;
- другие острые и хронические интенсивные боли, когда другие лечебные мероприятия невозможны;
- лихорадка, при неэффективности других мероприятий.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозировка зависит от интенсивности боли, лихорадки и индивидуальной реакции в ответ на прием препарата. Должны быть выбраны наименьшие эффективные дозы, контролирующие боль и лихорадку.

Взрослым и подросткам старше 15 лет (с массой тела >53 кг) можно принимать до 1000 мг на один прием. В случае недостаточного эффекта однократного приема, максимальную разовую дозу можно принимать до 4 раз в сутки с интервалом 6-8 часов, что соответствует максимальной суточной дозе 4000 мг.

Приведенная ниже таблица содержит рекомендуемую дозировку и максимальные дозы.

Возраст (масса тела)	Разовая доза	Максимальная суточная доза
Взрослым и подросткам старше 15 лет (с массой тела > 53 кг)	1-2 таблетки (500-1000 мг метамизола натрия)	до 8 таблеток (4000 мг метамизола натрия)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением клиренса креатинина
У пожилых пациентов и пациентов со сниженным клиренсом креатинина доза должна быть уменьшена, поскольку выведение метаболитов может быть замедлено при приеме препарата.

Пациенты со сниженной функцией почек и печени

Доза должна быть уменьшена, поскольку выведение метаболитов может быть замедлено. Следует избегать многократных высоких доз при сниженной почечной или печеночной функции. Возможно краткосрочное применение без снижения дозы. Опыта длительного применения нет.

Дети

Применение Анальгина у детей в возрасте до 15 лет не рекомендуется. Доступны другие лекарственные формы с соответствующими дозировками для детей младшего возраста.

Способ применения

Продолжительность лечения зависит от вида и тяжести заболевания. Во многих случаях для достижения удовлетворительного эффекта достаточно перорального приема. Если пероральное или ректальное введение не показано, рекомендуется внутривенное или внутримышечное введение анальгина.

Таблетки следует проглатывать целиком, с достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Ожидаемый эффект можно ожидать через 30-60 минут после перорального применения и через 30 минут после парентерального введения. При выборе способа применения следует учитывать, что парентеральное введение препарата связано с более высоким риском развития анафилактических и анафилактоидных реакций.

4.3 Противопоказания

Препарат противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или другим пиразолонам, или пиразолидинам (это относится также к пациентам, у которых вследствие применения этих веществ отмечался агранулоцитоз), а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациенты с известным индуцированным анальгетиками астматическим синдромом или с известной непереносимостью анальгетиков, выраженная в форме крапивницы и сочетанного ангиоотёка, т.е. пациенты, у которых наблюдались бронхоспазмы или другие формы анафилактоидных реакций (например: крапивница, ринит, ангиоотёк/отёк Квинке) на салицилаты, парацетамол или другие ненаркотические анальгетики, такие как диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен;
- нарушения функций костного мозга (например, после лечения цитостатиками) или заболевания кроветворной системы;
- генетически обусловленный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск гемолиза);
- острая интермиттирующая печеночная порфирия (риск возникновения приступа порфирии);
- последний триместр беременности;
- период кормления грудью;
- детский возраст младше 15 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Анальгин содержит производное пиразолона – метамизол и сопряжен с редкими, но опасными для жизни рисками развития шока и агранулоцитоза (см. раздел 4.8).

Пациенты, у которых проявляются анафилактические реакции на Анальгин, также подвергаются особому риску таких же реакций на другие ненаркотические анальгетики. Пациенты, у которых развивается анафилактическая или другая иммунологическая реакция (например, агранулоцитоз) на Анальгин, также подвергаются особому риску такой же реакции на другие пиразолоны и пиразолидины и наоборот, если развивается анафилактическая или другая иммунологическая реакция на другие пиразолоны, пиразолидины или другие ненаркотические анальгетики, то высок риск соответствующей реакции и на Анальгин.

Агранулоцитоз

В случае возникновения нейтропении (<1500 нейтрофилов/ мм^3) лечение следует немедленно прекратить и контролировать общий анализ крови до нормализации.

Пациентам следует рекомендовать немедленно прекратить применение этого препарата и обратиться к врачу, если они испытывают следующие признаки и симптомы: неожиданное ухудшение их общего состояния (например: лихорадка, озноб, боль в горле, затрудненное глотание), постоянная или новая лихорадка и болезненные изменения слизистых оболочек, особенно во рту, носу и горле или в области гениталий или ануса. Необходимо немедленно прекратить применение препарата и проверить анализ крови (включая дифференциальный анализ крови). Прекращение лечения не следует откладывать до получения результатов лабораторных исследований (см. раздел 4.8).

Тромбоцитопения

При появлении признаков тромбоцитопении, таких как повышенная склонность к кровотечениям и петехии на коже и слизистых оболочках (см. раздел 4.4), применение Анальгина необходимо немедленно прекратить и проверить анализ крови (включая дифференциальный анализ крови). Прекращение лечения не следует откладывать до получения результатов лабораторных исследований.

Панцитопения

В случае развития панцитопении лечение следует немедленно прекратить и контролировать общий анализ крови до нормализации (см. раздел 4.8). Всем пациентам следует сообщить: если во время лечения появляются признаки и симптомы, указывающие на дискразию крови (например: общее недомогание, инфекция, постоянная лихорадка, кровоподтеки, кровотечение, бледность), им следует немедленно обратиться к врачу.

Анафилактические и анафилактические реакции

Следует учитывать, что парентеральное введение Анальгина связано с более высоким риском развития анафилактических или анафилактических реакций.

Риск потенциально тяжелых анафилактических реакций на Анальгин значительно повышается у пациентов с:

- синдромом анальгетической астмы или непереносимостью анальгетиков по типу ангионевротического отека, крапивницы (см. раздел 4.3);
- бронхиальной астмой, особенно с сопутствующими риносинуситом и полипами носа;
- хронической крапивницей;
- непереносимостью красителей (например, тартразина) или консервантов (например, бензоатов);
- непереносимостью алкоголя.

Такие пациенты реагируют даже на небольшое количество алкогольных напитков такими симптомами, как чихание, слезотечение и сильный прилив крови к лицу. Такая непереносимость алкоголя может быть признаком ранее не диагностированного синдрома анальгетической астмы (см. раздел 4.3). Анафилактический шок может возникнуть в первую очередь у восприимчивых пациентов, поэтому следует соблюдать особую осторожность при применении у пациентов с астмой или атопией.

Перед применением Анальгина необходимо соответствующим образом briefить пациента. У пациентов с повышенным риском анафилактоидных реакций Анальгин следует применять только после тщательного анализа возможных рисков по сравнению с ожидаемой пользой (см. также раздел 4.3). Если в таких случаях назначается Анальгин, пациент должен находиться под пристальным наблюдением врача с готовностью к неотложной помощи.

Тяжелые кожные реакции

При применении метамизола сообщалось о серьезных кожных побочных реакциях (SCAR), включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или со смертельным исходом.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, тщательно наблюдать и следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно прекратить прием метамизола и ни в коем случае не возобновлять лечение метамизолом (см. раздел 4.3).

Лекарственное повреждение печени

У пациентов, принимавших метамизол, были зарегистрированы случаи острого гепатита с преимущественно гепатоцеллюлярной картиной, возникшие в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала лечения. Симптомы включали повышенный уровень ферментов печени в сыворотке крови с желтухой или без нее, обычно связанный с другими реакциями гиперчувствительности к лекарственным препаратам (например: сыпь, нарушения анализа крови, лихорадка и эозинофилия) или сопровождающиеся признаками аутоиммунного гепатита. Большинство пациентов выздоровели после прекращения лечения метамизолом. Однако в отдельных случаях сообщалось о прогрессировании острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. Механизм повреждения печени, вызванного метамизолом, четко не выяснен. Однако данные указывают на иммуноаллергический механизм. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при появлении симптомов, свидетельствующих о поражении печени. У таких пациентов следует прекратить лечение метамизолом и проверить функцию печени. Метамизол не следует назначать повторно, если во время лечения метамизолом ранее возникало повреждение печени, для которого не было обнаружено никакой другой причины.

Изолированные гипотензивные реакции

Анальгин может вызывать гипотензивные реакции (см. также раздел 4.8). Эти реакции могут быть дозозависимыми. Это чаще происходит при парентеральном введении, чем при энтеральном. Опасность таких реакций также повышается:

- при слишком быстрой внутривенной инъекции (см. раздел 4.2);
- у пациентов, с существовавшей ранее гипотензией, гиповолемией или обезвоживанием, нестабильной системой кровообращения или недостаточностью кровообращения (например, у пациентов с инфарктом миокарда или политравмой);
- у пациентов с высокой температурой.

У таких пациентов требуется тщательная оценка показаний и тщательный мониторинг. Для снижения риска гипотензивных реакций могут потребоваться профилактические меры (например, стабилизация кровообращения).

Анальгин следует применять только при тщательном мониторинге гемодинамических параметров у пациентов, у которых любой ценой следует избегать снижения артериального давления, например, при тяжелой ишемической болезни сердца или соответствующих стенозах сосудов кровоснабжающих головной мозг.

У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью применение Анальгина возможно только после тщательной оценки соотношения польза/риск и принятия соответствующих мер предосторожности (см. раздел 4.2).

Анальгин содержит натрий

Этот лекарственный препарат содержит 33,0 мг натрия на одну таблетку, что эквивалентно 1,7% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека. Это следует учитывать тем, кто придерживается диеты с контролируемым содержанием натрия (с низким содержанием натрия и соли).

Препарат Анальгин содержит в составе сахар. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическая индукция ферментов метаболизма

Метамизол может индуцировать ферменты метаболизма, включая CYP2B6 и CYP3A4. Одновременное применение метамизола с бупропионом, эфавиренцем, метадоном, вальпроатом, циклоспорином, такролимусом, или сертралином, может привести к снижению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме с потенциальным снижением клинической эффективности. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении с метамизолом. Клинический ответ и/или уровень препарата следует контролировать соответствующим образом. При одновременном применении Анальгина и хлорпромазина может возникнуть выраженная гипотермия. Добавление метамизола к метотрексату может усилить гематотоксичность метотрексата, особенно у пожилых пациентов. Поэтому этой комбинации следует избегать. Метамизол может снижать влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов при одновременном применении. Поэтому метамизол следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты для кардиопротекции. Известно, что для класса веществ пиразолонов возможно взаимодействие с пероральными антикоагулянтами, каптоприлом, литийсодержащими препаратами и триамтереном, а также изменение эффективности антигипертензивных препаратов и диуретиков. Неизвестно, в какой степени метамизол приводит к этим взаимодействиям.

Влияние на методы исследования

Сообщалось о влиянии на результаты лабораторных тестов, основанных на реакции Триндера и им подобным (например: определение сывороточного креатинина, триглицеридов, холестерина-ЛПВП или уровня мочевой кислоты) у пациентов, получавших метамизол.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении метамизола беременными женщинами. На основании опубликованных данных о беременных женщинах, подвергшихся воздействию метамизола в течение первого триместра (n=568), не было обнаружено доказательств тератогенного или эмбриотоксического действия. В отдельных случаях однократные дозы метамизола могут быть приемлемы в течение первого и второго триместра, когда не существует других вариантов лечения. Однако в целом использование метамизола не рекомендуется в первом и втором триместре. Применение в третьем триместре связано с фетотоксическим действием (нарушение функции почек и сужение артериального протока), в связи с чем применение метамизола в третьем триместре беременности противопоказано (см. раздел 4.3). При случайном применении метамизола в третьем триместре следует провести исследование амниотической жидкости и артериального протока с помощью УЗИ и эхокардиографии. Хотя метамизол является лишь слабым ингибитором синтеза простагландинов, нельзя исключать возможность перинатальных осложнений из-за снижения агрегационной способности тромбоцитов плода и матери.

Метамизол проникает через плаценту.

В исследованиях на животных метамизол показал репродуктивную токсичность, но не тератогенные эффекты (см. раздел 5.3).

Лактация

Продукты распада метамизола в значительных количествах попадают в грудное молоко, и нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. В частности, следует избегать повторного применения метамизола в период лактации. В случае однократного применения метамизола матерям следует рекомендовать собирать и выбрасывать грудное молоко в течение 48 часов после приема.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В рекомендуемом диапазоне доз нет известных нарушений способности концентрироваться и реагировать. Однако в качестве меры предосторожности, по крайней мере, при более высоких дозах, следует учитывать возможность ухудшения состояния и следует избегать использования механизмов, вождения транспортных средств или других опасных действий. Особенно это актуально в сочетании с алкоголем.

4.8 Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($>1/10$); часто ($> 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($> 1/1000$, но $<1/100$); редко ($> 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения.

Очень редко: агранулоцитоз, в том числе с летальным исходом, тромбоцитопения.

Частота неизвестна: апластическая анемия, панцитопения, в том числе с летальным исходом. Эти реакции также могут возникать, если метамизол ранее вводился без осложнений.

Имеются неподтвержденные данные о том, что риск агранулоцитоза может повышаться при применении Анальгина более одной недели.

Эта реакция не зависит от дозы и может возникнуть в любой момент лечения. Проявляется высокой температурой, ознобом, болью в горле, затрудненным глотанием и воспалениями в полости рта, носа, горла, половых органов или анальной области. Однако у пациентов, получающих антибиотики, эти признаки могут быть минимальными. Отек лимфатических узлов или селезенки минимален или отсутствует. Скорость оседания эритроцитов значительно ускорено, гранулоциты значительно уменьшены или полностью отсутствуют. В целом, но не всегда, гемоглобин, эритроциты и тромбоциты в норме (см. раздел 4.4). Немедленное прекращение приема имеет решающее значение для выздоровления. Поэтому настоятельно рекомендуется немедленно прекратить прием Анальгина и не дожидаться результатов лабораторных диагностических исследований при неожиданном ухудшении общего состояния, не спадающей или рецидивирующей лихорадке, болезненных изменениях слизистых оболочек, особенно во рту, носу и горле. Типичные признаки тромбоцитопении включают повышенную склонность к кровотечениям и петехии на коже и слизистых оболочках.

При возникновении панцитопении лечение следует немедленно прекратить и контролировать общий анализ крови до нормализации.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактикоидные или анафилактические реакции*.

Очень редко: синдром астмы, вызванный приемом анальгетиков. У пациентов с синдромом анальгетической астмы реакции непереносимости обычно проявляются в виде приступов астмы.

Частота неизвестна: анафилактический шок*.

*Эти реакции могут проявляться, особенно после парентерального введения, и могут быть серьезными и опасными для жизни, а в некоторых случаях даже со смертельным исходом. Они также могут возникнуть, когда метамизол ранее вводился без осложнений. Такие реакции могут развиваться во время инъекции или сразу после приема внутрь, а также через несколько часов. Они возникают преимущественно в течение первого часа после применения. Более легкие реакции обычно проявляются кожными и слизистыми реакциями (такими как зуд, жжение, покраснение, крапивница, отек), одышкой и, реже, симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Такие более легкие реакции могут переходить в более тяжелые формы с генерализованной крапивницей, выраженным ангионевротическим отеком (в том числе в области гортани), выраженным бронхоспазмом, сердечной аритмией, падением АД (иногда с предшествующим подъемом АД), циркуляторным шоком.

Поэтому при возникновении кожных реакций следует немедленно прекратить прием Анальгина.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: синдром Куниса.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: гипотензивные реакции во время или после приема препарата, которые могут быть фармакологически связаны и не сопровождаются другими признаками анафилактоидной или анафилактической реакции. Такая реакция может привести к резкому падению артериального давления. Быстрая внутривенная инъекция увеличивает риск гипотензивной реакции.

Дозозависимое критическое падение артериального давления также может наблюдаться при гиперпирексии без дальнейших признаков реакции гиперчувствительности.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: сообщалось о случаях желудочно-кишечного кровотечения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: лекарственное поражение печени, включая острый гепатит, желтуху, повышение активности печеночных ферментов (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: фиксированная лекарственная экзантема.

Редко: сыпь (например, макулопапулезная сыпь).

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона (SJS) или токсический эпидермальный некролиз (TEN).

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)).

При лечении метамизолом сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: острое ухудшение функции почек, очень редко могут развиваться протеинурия, олиго- или анурия или острая почечная недостаточность, острый интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Сообщалось о красном окрашивании мочи, что может быть связано с безвредным низкоконтентрированным метаболитом метамизола рубазоновой кислоты.

4.9. Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.10. Передозировка

Симптомы передозировки

На фоне острой передозировки возможны тошнота, рвота, боль в области живота, нарушение функции почек/острая почечная недостаточность (например, в виде интерстициального нефрита) и реже – симптомы со стороны ЦНС (головокружение, сонливость, кома, судороги). Сообщалось о падении артериального давления, шоке и тахикардии.

После очень высоких доз экскреция рубазоновой кислоты может вызвать окрашивание мочи в красный цвет.

Лечебные мероприятия при передозировке

Специфический антидот для метамизола неизвестен. Если метамизол принимался в течение короткого времени, можно попытаться ограничить всасывание в организм с помощью мер первичной детоксикации (например, промывание желудка и прием активированного угля). Основной метаболит (4-N-метиламиноантипирин) может быть выведен с помощью гемодиализа, гемофильтрации, гемоперфузии или плазмофильтрации.

Лечение интоксикации, а также профилактика серьезных осложнений могут потребовать общего и специализированного интенсивного наблюдения и лечения.

Немедленные меры при тяжелых реакциях гиперчувствительности (шок)

Прекратите применение Анальгина при первых признаках (например, кожных реакциях, таких как крапивница и гиперемия, беспокойство, головная боль, потливость, тошнота). В дополнение к обычным неотложным мерам, таким как низкое положение головы и верхней части туловища, обеспечение свободы дыхательных путей и введение кислорода, может потребоваться введение симпатомиметиков или глюкокортикоидов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анальгетики, другие анальгетики и жаропонижающие средства, пиразолон.

Код АТХ: N02BB02.

Метамизол является производным пиразолон и обладает обезболивающими, жаропонижающими и спазмолитическими свойствами. Механизм действия до конца не изучен. Некоторые результаты исследований указывают на то, что метамизол и основной метаболит (4-N-метиламиноантипирин), обладают как центральным, так и периферическим механизмом действия.

5.2 Фармакокинетические свойства

После приема внутрь метамизол полностью гидролизуется до фармакологически активного 4-N-метиламиноантипирина (МАО). Биодоступность МАО составляет около 90% и несколько выше при пероральном применении, чем при парентеральном. Одновременный прием пищи не оказывает существенного влияния на кинетику метамизола.

Основной метаболит метамизола, МАО, далее метаболизируется в печени путем окисления и деметилирования с последующим ацетилированием.

Клиническая эффективность в основном обусловлена МАО, в некоторой степени также метаболитом 4-аминоантипирином (АА). Значения AUC для АА составляют примерно 25 % от значений AUC для МАО. Метаболиты 4-N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4-N-формиламиноантипирин (ФАА) фармакологически неактивны.

Следует отметить, что все метаболиты имеют нелинейную фармакокинетику. Клиническое значение этого явления неизвестно. При кратковременном лечении накопление метаболитов не имеет большого значения.

Метамизол проникает через плаценту. Метаболиты метамизола выделяются с грудным молоком.

Связывание с белками плазмы составляет 58 % для МАО, 48% для АА, 18% для ФАА и 14% для ААА.

После внутривенного введения период полувыведения метамизола из плазмы крови составляет около 14 минут. Около 96 % радиоактивно меченой дозы выводится с мочой и около 6 % с фекалиями после внутривенного введения. После однократного перорального приема можно было идентифицировать 85 % метаболитов, выводимых с мочой. Из них (3 ± 1) % составляли МАО, (6 ± 3) % АА, (26 ± 8) % ААА и (23 ± 4) % ФАА. Почечный клиренс после однократного перорального приема 1 г метамизола составлял (5 ± 2) мл/мин для МАО, для АА - (38 ± 13) мл/мин, для ААА - (61 ± 8) мл/мин и ФАА (49 ± 5) мл/мин. Соответствующие периоды полувыведения из плазмы составляли $(2,7 \pm 0,5)$ часа для МАО, $(3,7 \pm 1,3)$ часа для АА, $(9,5 \pm 1,5)$ часа для ААА и $(11,2 \pm 1,5)$ часа для ФАА.

Пожилые пациенты и пациенты с печеночной недостаточностью

При лечении пациентов пожилого возраста AUC увеличивается в 2-3 раза. После однократного перорального приема у пациентов с циррозом период полувыведения МАО и ФАА увеличился примерно в 3 раза, в то время как период полувыведения АА и ААА не увеличился в такой же степени. У таких пациентов следует избегать высоких доз.

Дети и подростки

У детей наблюдается более быстрое выведение метаболитов, чем у взрослых.

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеющиеся данные о пациентах с почечной недостаточностью показывают снижение скорости выведения некоторых метаболитов (ААА и ФАА). Поэтому у таких пациентов следует избегать высоких доз.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доступны исследования субхронической и хронической токсичности у различных видов животных. Крысы получали от 100 до 900 мг метамизола на кг массы тела в течение 6 месяцев. При максимальной дозе (900 мг на кг массы тела) увеличение ретикулоцитов и внутренних телец Хайнца наблюдалось через 13 недель. Собаки получали метамизол в дозах от 30 до 600 мг на кг массы тела в течение 6 месяцев. Дозозависимая гемолитическая анемия и функциональные изменения почек и печени наблюдались при дозе 300 мг на кг массы тела.

Для метамизола получены противоречивые результаты исследований *in vitro* и *in vivo* в одних и тех же тест-системах.

В долгосрочных исследованиях на крысах не было выявлено канцерогенного действия. В двух из трех долгосрочных исследований на мышах при высоких дозах наблюдалось увеличение аденомы клеток печени. Исследование эмбриотоксичности на крысах и кроликах не выявили каких-либо доказательств тератогенного действия.

Эмбриолетальные эффекты наблюдались у кроликов при суточной дозе 100 мг на кг массы тела, которая еще не была токсичной для матери. У крыс эмбриолетальные эффекты наблюдались при дозах, токсичных для материнского организма. У крыс суточные дозы выше 100 мг на кг массы тела приводили к увеличению срока беременности и нарушению родов с повышением смертности матери и потомства.

Тесты на фертильность показали несколько сниженную частоту наступления беременности у родительского поколения при дозах выше 250 мг на кг массы тела в день. Плодовитость поколения F1 не пострадала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кальция стеарат, сахар белый (в виде сахарной пудры), тальк, картофельный крахмал.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По одной или две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в коробке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

Без рецепта.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 12.11.1995 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АНАЛЬГИН, 500 мг, таблетки, доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.