

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

BENALGIN® 500 mg/50 mg/38,75 mg
Metamizole/Caffeine/Thiamine
Таблети

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

BENALGIN® 500 mg/50 mg/38,75 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи метамизол натриум 500 mg, кофеин 50 mg и тиамин хидрохлорид 38,75 mg како активни супстанции.

Експципиент со познати ефекти: пченичен скроб.

За комплетната листа на експципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Бели или скоро бели округли, рамни таблети со разделна линија од едната страна.

Таблетите може да се поделат на еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Симптоматски третман на болен синдром кај:

- Главоболка (мигрена, тензиона главоболка),
- Воспалителни и дегенеративни заболувања на локомоторниот апарат,
- Пост-оперативни состојби,
- Заболувања на периферниот нервен систем (радикулитис, плекситис, невритис, невралгија, полиневритис, полиневропатии),
- Дисменореја.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни:

1 таблета 3-пати на ден.

Максималната дневна доза не треба да биде повисока од 6 таблети.

Деца од 12 до 16 години

½ - 1 таблета 3-пати на ден.

Максималната дневна доза не треба да биде повисока од 4 таблети.

Максимално времетраење на терапијата: од 3 до 5 дена без консултација со доктор.

Начин на администрација

Перорално.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост кон метамизол, кофеин тиамин или кон било која друга составна компонента на лекот (наведени во дел 6.1).
- Преосетливост кон други пиразолонски деривати.
- Хематопоеетски нарушувања: леукопенија, анемија, тромбоцитопенија.
- Хепатална порфирија.
- Конгенитален дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа.
- Бронхијална астма.
- Тешки хепатални и ренални заболувања.
- Деца под 12-годишна возраст.
- Бременост и лактација.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Лекот треба со претпазливост да се администрира кај пациенти со оштетена бубрежна и/или хепатална функција, активен улкус, глауком, нарушувања на срцевиот ритам, инсомнија, тешка главоболка со непозната етиологија, манифестна алергија на храна или лекови или други атопии.

Потребна е периодична контрола на крвните клетки при продолжена употреба на лекот.

Кофеинот може да влијае на резултатите од тестовите кои користат аденозин или дипиридамола, поради што Беналгин не треба да се администрира 12 часа пред спроведување на тестовите.

Метамизол не треба да се администрира истовремено со други нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs).

По долготраен третман (> 3 месеци) со примена на аналгетици секој втор ден или почесто, може да дојде до развој или влошување на главоболката.

Главоболката предизвикана од прекумерна употреба на аналгетици не треба да се третира со зголемување на дозата. Во таква ситуација, употребата на аналгетиците треба да се прекине во консултација со доктор.

Лекот содржи пченичен скроб, кој содржи глутен само во траги и се смета за безбеден за лицата со целијачна болест.

Повреда на црниот дроб предизвикана од лекови

Случаи на акутен хепатитис со претежно хепатоцелуларен модел се пријавени кај пациенти третирани со метамизол со почеток од неколку дена до неколку месеци по започнувањето на третманот. Знаците и симптомите вклучуваат покачени серумски хепатални ензими со или без жолтица, често во контекст на други реакции на преосетливост на лекови (на пример, осип на кожата, дискразии на крв, треска и еозинофилија) или придружени со карактеристики на автоимун хепатитис. Повеќето пациенти се опоравиле по прекинување на третманот со метамизол; како и да е, во изолирани случаи, забележана е прогресија на акутна инсуфициенција на црниот дроб која бара трансплантација на црн дроб.

Механизмот на повреда на црниот дроб предизвикан од метамизол не е јасно разјаснет, но податоците укажуваат на имуно-алергиски механизам.

Пациентите треба да бидат упатени да контактираат со својот лекар во случај да се појават симптоми кои укажуваат на повреда на црниот дроб. Кај такви пациенти метамизолот треба да се прекине и да се процени функцијата на црниот дроб.



Метамизол не треба повторно да се воведува кај пациенти со епизода на хепатална повреда за време на третманот со метамизол за која не е утврдена друга причина за повреда на црниот дроб.

Тешки кожни реакции

При терапија со метамизол се пријавени тешки кожни несакани реакции (SCARs), вклучително и Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), кои можат да бидат опасни по живот или фатални.

Пациентите треба да се информираат за знаците и симптомите и внимателно да се следат за кожни реакции.

Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на овие реакции, метамизолот треба веднаш да се повлече и не смее да се започне повторно во било кое време. (видете дел 4.3)

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Комбинацијата на Беналгин со други лекови налага зголемена претпазливост поради неговата содржина на метамизол кој може да влијае на метаболизмот и по еднакратна и повеќекратна употреба како индуктор на ензимите.

Истовремената комбинација на Беналгин со други аналгетици, антипиретици и антиинфламаторни медицински производи е со зголемен ризик од хиперсензитивни реакции.

Постои ризик од оштетување на белите крвни клетки при истовремена употреба на Беналгин и производи кои ја инхибираат функцијата на коскената срцевина (производи кои содржат соли на злато, антитуморски лекови, хлорамфеникол и др.).

Некои антидепресиви, орални контрацептиви, алопуринол го инхибираат метаболизмот на метамизол и со тоа може да ја зголемат токсичноста на Беналгин.

Беналгин ги намалува концентрациите на циклоспорин А во крвта поради што може да предизвика отфрлање на ткивниот графт.

Истовремената администрација со симпатомиметици може да провоцира екситација на централниот нервен систем.

Метамизолот може да индуцира метаболизирачки ензими, вклучително и CYP2B6 и CYP3A4. Истовремена администрација на метамизол со бупропион, ефавиренц, метадон, валпроат, циклоспорин, такролимус или сертралин, може да предизвика намалување на плазматските концентрации на овие лекови со потенцијално намалување на клиничката ефикасност. Затоа, се препорачува претпазливост кога метамизол се администрира истовремено; клиничкиот одговор и / или нивото на лекот треба да се следат како што е соодветно.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Беналгин не треба да се употребува за време на бременоста.

Доење



Беналгин не треба да се администрира во текот на доењето. Во колку е потребна администрација во текот на доењето, доењето треба да се прекине поради тоа што компонентите од лекот се екскретираат во мајчиното млеко.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Беналгин нема ефекти врз активностите за кои е потребна претпазливост, како што се способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Можни се следните несакани дејства:

Кожа и поткожно ткивни нарушувања

Кожен раш, пруритус.

Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)- (непозната зачестеност)

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретко бронхоспазам, алергиски шок и други анафилактоидни реакции.

Нарушувања на нервниот систем

Инсомнија, вертиго, зголемена екситација.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Транзиторна леукопенија, многу ретко агранулоцитоза, хемолитична анемија, пурпура, тромбоцитопемија.

Гастроинтестинални нарушувања

Губиток на апетитот, мачнина, повраќање, холестаза, илеус.

Хепатобилијарни нарушувања

Непознато: Повреда на црниот дроб предизвикана од лекови, вклучувајќи акутен хепатитис, жолтица и зголемени ензими на црниот дроб (видете дел „Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба“)

Пријавени се тешки кожни несакани реакции, вклучително и Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) поврзани со третманот со метамизол (видете дел 4.4).

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат

1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Мачнина, повраќање, ексцитација, инсомнија, главоболка, вертиго, тинитус, мелена, хематемаза, во тешки случаи олигурија до анурија, елептиформни конвулзии, апластична и хемолитична анемија, хеморагична дијатеза.

Терапија

Општи мерки за намалување на апсорпцијата- апликација на еметици, лаважа на желудник, активен јаглен, лаксативи. Ако е потребно, да се спроведе симптоматски третман.

Специфичен антидот не постои.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Други аналгетици и антипиретици, пиразолони.
АТС код: N02BB52

Фармакодинамските дејства на комбинираниот лек Беналгин се должат на фармакодинамските ефекти на неговите поедини составни компоненти (метамизол, кофеин, тиамин).

Метамизол е пиразолонски дериват од групата ненаркотични аналгетици, кој поседува изразено аналгетски и антипиретски ефекти, умерено антиинфламаторно дејство и одредена спазмолитична активност. Во експериментални услови е покажано дека аналгетското дејство на метамизол е појако од аналгетското дејство на ацетилсалицилната киселина, индометацин и парацетамол. Неговото аналгетско дејство се остварува како периферно – со инхибиција на ендогената алогена синтеза, така и централно – преку инхибиција на активноста на ноцицептивните неврони во задните рогови на медула спиналис. Метамизол ја инхибира циклооксигеназа-1 и особено циклооксигеназа-2 активноста, кои играат важна улога за неговите фармаколошки ефекти и водат до намалување на синтезата на простагландини од арахидонската киселина.

Кофеинот поседува благо изразено стимулативно дејство на централниот нервен систем (CNS). Главните ефекти на кофеинот се вазоконстрикција, која го одредува третманот на некои типови главоболка и артериска хипотензија. Како монотерапија, кофеинот се користи како освежителен лек и за респираторна депресија кај новородени, хипотензија, гојазност и др. Исто така, се смета дека кофеинот манифестира и директно аналгетско дејство кај некои болни состојби. Тој го потенцира дејството на метамизол преку забрзување на неговата мозочно ткивна пенетрација. Честопати, кофеинот се користи во комбинација со аналгетици поради неговото синергистично дејство.



Витамин Б1 (тиамин) има повеќекратни метаболни функции. Учествува во составот на многу ензими и претставува јадро на карбоксилазната молекула, која го катализира согорувањето на пируватната киселина и ја забрзува разградбата на јаглехидратите.

Преку фосфорилација, тиаминот се конвертира во неговата активна форма – тиаминпирофосфат, кој како коензим учествува во пентозофосфатниот циклус, декарбоксилацијата на алфа-кетокиселините и формирањето на ацетилкоензим А во Кребсовиот циклус.

Во нервниот систем, околу 90% од тиаминот се содржи во митохондриите на аксоните и 10% е вклучен во мембраните на аксоните. Со забрзување на декарбоксилацијата на пируватната киселина, тиаминот манифестира поволни ефекти на воспалителните процеси во нервниот систем. Тиамин ја олеснува синтезата на медијаторот ацетилхолин и го инхибира ензимот хилинестераза. На овој начин ја подобрува трансмисијата во централниот нервен систем. Даден во големи дози, тиамин има аналгетски ефект.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Метамизол брзо и комплетно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт, при што максималните концентрации во плазмата се постигнуваат после 60 – 90 минути од пероралната апликација.

Кофеинот комплетно и брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт по перорална администрација. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат после 50 – 75 минути од пероралниот внес.

Дистрибуција

Метамизол парцијално се врзува за плазматските протеини.

Кофеинот брзо се дистрибуира во сите телесни ткива и органи и ја поминува крвно-мозочната и плацентарната бариера. Тој се екскретира во мајчиното млеко. Врзувањето за плазматските протеини за кофеинот изнесува 17%.

Метамизолот се метаболизира во црниот дроб. Со неензимска хидролиза од метамизол натриум се добива 4-метиламиноантиприн (МАО). Од него со понатамошна биотрансформација се добива активен метаболит, 4-аминоантиприн (АА), од кој се добива главниот метаболит, 4-ацетиламиноантиприн (ААА), кој се екскретира околу 90% преку бубрезите и 10% преку жолчката со полуживот на елиминација од 10 часа.

Кофеинот парцијално се метаболизира во црниот дроб.

Елиминација

Метамизолот се екскретира преку бубрезите, само 3% од екскретираната количина е непроменет лек.

Полуживотот на елиминација на кофеинот изнесува 3 – 4 часа, а достигнува 80 часа кај доенчиња кога се внесува преку мајчиното млеко. Тој се екскретира во урината после неговиот парцијален метаболизам во црниот дроб.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Средната летална доза на метамизол кај стаорци е $> 5000 \text{ mg/kg}$ после перорална и 3437 mg/kg после интраперитонеална апликација. Нема



податоци за токсични ефекти при хронична апликација на лекот. Лекот не доведува до смрт, промени во однесувањето и хистолошки промени на органите на експерименталните животни. Нема податоци за ембриотоксични и тератогени ефекти на метамизолот.

Кофеин го пореметува развојот на хромозоми во растителни клетки и во култура на клетки на цицачи. Во култура на клетки, тој покажува и мутаген ефект. Веројатно тоа се должи на интерферирање со ДНК-процесите. Кофеинот ја поминува плацентата и во организмот на фетусот ги постигнува истите концентрации како во организмот на мајката. При земање на поголеми дози од страна на бремени жени им а случаи на спонтани абортуси, раѓање на мртов плод или предвремено породување. Даден во високи дози кај експериментални животни, тој предизвикува тератоген ефект.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Микрокристална целулоза;
Пченичен скроб;
Талк;
Магнезиум стеарат;
Желатин;
Силика, колоидна, безводна.

6.2 ИНКОПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Две (2) години од датумот на производство.

Да не се користи после изминувањето на рокот на употреба означен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да не се изложува на температура повисока од 25°C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!!

6.5 ПАКУВАЊЕ

10 таблети во PVC/PVDC/PVC/Al foil во блистер пакување.
1 или 2 блистери во картонска кутија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

BENALGIN 500 mg/50 mg/38,75 mg, 10 таблети: 11-982/2



BENALGIN 500 mg/50 mg/38,75 mg, 20 таблети: 11-983/2

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА
05.2017

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Март 2022 година

