

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Algominal 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 32,7 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele ali skoraj bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani. Velikost tablete: približno 15 x 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Akutne hude bolečine po poškodbi ali operaciji,
- kolike,
- bolečine zaradi tumorjev,
- druge akutne ali kronične hude bolečine, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani,
- močno zvišana telesna temperatura, pri kateri drugi ukrepi niso bili učinkoviti.

Zdravilo Algominal je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek se določi glede na intenzivnost bolečine ali zvišane telesne temperature in posameznikovo odzivnost na zdravilo Algominal. Treba je izbrati najmanjši odmerek, s katerim je mogoče obvladati bolečino in zvišano telesno temperaturo.

Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg), lahko v posameznem odmerku vzamejo do 1.000 mg metamizola, in sicer do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur, kar ustreza največjemu dnevniemu odmerku 4.000 mg.

Opazen učinek je mogoče pričakovati v 30 do 60 minutah po peroralnem vnosu.

V naslednji preglednici so prikazani priporočeni posamezni odmerki in največji dnevni odmerki glede na telesno maso in starost:

Telesna masa		Posamezni odmerek		Največji dnevni odmerek	
kg	starost	tablete	mg	tablete	mg

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

> 53	> 15 let	1–2	500–1.000	8	4.000
------	----------	-----	-----------	---	-------

Pediatrična populacija

Zdravilo Algominial se ne priporoča pri otrocih, mlajših od 15 let, ker je količina 500 mg metamizola, ki jo vsebuje ene tableta, fiksna. Na voljo so druge farmacevtske oblike/jakosti, ki jih je pri manjših otrocih mogoče ustrezno odmerjati.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija, oslabei bolniki in bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina

Pri starejših ljudeh, oslabeledih bolnikih in bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina je treba odmerek zmanjšati, saj je lahko izločanje presnovnih produktov metamizola pri njih podaljšano.

Okvara jeter ali ledvic

Ker se ob okvari jeter ali ledvic hitrost izločanja zmanjša, se je treba izogibati večkratnim velikim odmerkom. Pri kratkotrajni uporabi odmerka ni treba zmanjšati. Do sedaj še ni dovolj izkušenj z dolgotrajno uporabo metamizola pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste in resnosti bolezni. Med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Algominial je treba redno preverjati krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Algominial je na voljo v več farmacevtskih oblikah. Kateri način uporabe je primeren, je odvisno od želenega terapevtskega učinka in bolnikovega stanja. V večini primerov se zadovoljiv učinek doseže s peroralnim dajanjem. Kadar je potrebno hitro delovanje ali pri kontraindicirani peroralni ali rektalni uporabi, se priporoča intravensko ali intramuskularno injiciranje natrijevega metamizolata monohidrata. Opazen učinek je mogoče pričakovati v 30 do 60 minutah po peroralnem vnosu in v 30 minutah po parenteralnem vnosu. Pri izbiri načina uporabe je treba upoštevati, da je parenteralna uporaba povezana z večjim tveganjem za anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele, z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge pirazolone ali pirazolidine. To vključuje tudi bolnike, pri katerih se je po uporabi teh učinkovin pojavila npr. agranulocitoza ali huda kožna reakcija (glejte poglavji 4.4 in 4.8),
- preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolniki z znanim sindromom analgetične astme ali znano intoleranco za analgetike urtikarijskega/angioedemskega tipa, to je pri bolnikih, pri katerih se pojavi bronhospazem ali druga anafilaktoidna reakcija (npr. urtikarija, rinitis, angioedem) na salicilate, paracetamol ali druge neopioidne analgetike, kot so diklofenak, ibuprofen, indometacin ali naproksen,
- motnje delovanja kostnega mozga (npr. po zdravljenju s citostatičnimi zdravili) ali hematopoetske bolezni,
- prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (tveganje za hemolizo),
- akutna intermitentna jetrna porfirija (tveganje za napad porfirije),
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Algominial vsebuje pirazolonski derivat metamizol in je povezano z redkim, vendar smrtno nevarnim tveganjem za pojav šoka in agranulocitoze (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, pri katerih se pojavi anafilaktoidna reakcija na zdravilo Algominial, imajo posebej veliko tveganje za podobno reakcijo na druge neopioidne analgetike.

Bolniki, pri katerih se pojavi anafilaktična reakcija ali druga imunološko posredovana reakcija (npr. agranulocitoza) na zdravilo Algominial, imajo posebej veliko tveganje za podobno reakcijo na druge pirazolone in pirazolidine.

Bolniki, pri katerih se pojavi anafilaktična reakcija ali druga imunološko posredovana reakcija na druge pirazolone, pirazolidine ali druge neopioidne analgetike, imajo prav tako veliko tveganje za podobno reakcijo na zdravilo Algominial.

Agranulocitoza

Če se pojavi nevtropenija (< 1.500 nevtrofilcev/mm³), je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in spremljati celotno krvno sliko, dokler se vrednosti ne vrnejo na normalno raven.

Bolnikom je treba svetovati, naj takoj prenehajo jemati to zdravilo in poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo naslednji znaki in simptomi: nepričakovano poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (npr. zvišana telesna temperatura, mrzlica, vnetje žrela, težave pri požiranju), dolgotrajna ali ponavljajoča se zvišana telesna temperatura in boleče spremembe na sluznici, zlasti v ustih, nosu in žrelu ali v predelu spolovil ali zadnjika. Uporabo zdravila Algominial je treba nemudoma prekiniti in spremljati krvno sliko (vključno z diferencialno krvno sliko). Zdravljenje je treba prekiniti, še preden so na voljo izvidi laboratorijskih preiskav (glejte poglavje 4.8).

Trombocitopenija

Če se pojavijo znaki trombocitopenije, kot so povečano nagnjenje h krvavitvam in petehije na koži in sluznicah (glejte poglavje 4.8), je treba uporabo zdravila Algominial nemudoma prekiniti in spremljati krvno sliko (vključno z diferencialno krvno sliko). Zdravljenje je treba prekiniti, še preden so na voljo izvidi laboratorijskih preiskav.

Pancitopenija

Če se pojavi pancitopenija, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in spremljati celotno krvno sliko, dokler se vrednosti ne vrnejo na normalno raven (glejte poglavje 4.8). Vsem bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem pojavijo znaki in simptomi (npr. splošno slabo počutje, okužba, dolgotrajno zvišana telesna temperatura, hematomi, krvavitev, bledica), ki kažejo na krvno diskrazijo.

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Pri izbiri načina uporabe je treba upoštevati, da je parenteralno dajanje natrijevega metamizolata monohidrata povezano z večjim tveganjem za anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije.

Tveganje za anafilaktoidne reakcije na zdravilo Algominial, ki so lahko hude, je znatno večje pri bolnikih:

- s sindromom analgetične astme ali intoleranco za analgetike urtikarijskega/angioedemskega tipa (glejte poglavje 4.3),
- z bronhialno astmo, zlasti pri bolnikih s sočasnim rinosinuzitisom in nosnimi polipi,
- s kronično urtikarijo,
- z intoleranco za barvila (npr. tartrazin) ali konzervanse (npr. benzoate),
- z intoleranco za alkohol. Takšni bolniki se tudi na najmanjšo količino alkoholnih pijač odzovejo s simptomi, kot so kihanje, solzenje in močna zardelost. Takšna intoleranca za alkohol lahko nakazuje predhodno še nediagnosticiran sindrom analgetične astme (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Anafilaktični šok se lahko pojavi predvsem pri občutljivih bolnikih, zato je treba zdravilo pri bolnikih z astmo ali atopijo uporabljati posebej previdno.

Bolnike je treba pred uporabo zdravila Algominol ustrezno izprašati. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za anafilaktoidne reakcije se lahko zdravilo Algominol uporabi le po natančnem pretehtanju možnih tveganj in pričakovanih koristi (glejte tudi poglavje 4.3). Če se zdravilo Algominol v takih primerih uporabi, je potrebno natančno zdravniško spremljanje bolnika, na voljo pa morajo biti prostori urgence.

Hudi kožni neželeni učinki

Pri zdravljenju z metamizolom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - Severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z metamizolom nemudoma prekiniti in se ga ne sme nikoli več ponovno uvesti (glejte poglavje 4.3).

Z zdravilom povzročena okvara jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hepatoceličnim vzorcem, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Znaki in simptomi vključujejo zvišane ravni jetrnih encimov v serumu, z zlatenico ali brez nje, pogosto v sklopu drugih preobčutljivostnih reakcij (npr. kožni izpuščaj, diskrazije krvi, povišana telesna temperatura in eozinofilija) ali v prisotnosti znakov avtoimunskega hepatitisa. Večina bolnikov je ob prekinitvi zdravljenja z metamizolom okrevala, kljub temu pa so v posameznih primerih poročali o napredovanju do akutne odpovedi jeter, ki je zahtevala presaditev jeter.

Mehanizem z metamizolom povzročene okvare jeter ni popolnoma pojasnjen, vendar podatki kažejo na imunsko-alergijski mehanizem.

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov, ki kažejo na okvaro jeter, obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba prekiniti zdravljenje z metamizolom in oceniti delovanje jeter.

Pri bolnikih z epizodo okvare jeter med zdravljenjem z metamizolom, pri katerih ni bil ugotovljen drug vzrok okvare jeter, se metamizol ne sme več uvesti.

Posamezne hipotenzivne reakcije

Zdravilo Algominol lahko sproži hipotenzivne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8), ki so lahko odvisne od odmerka. Pri parenteralni uporabi je verjetnost za pojav teh reakcij večja kot pri enteralni uporabi.

Tveganje za takšne reakcije je večje tudi:

- pri prehitrem dajanju intravenske injekcije (glejte poglavje 4.2),
- pri bolnikih z npr. že obstoječo hipotenzijo, hipovolemijo ali dehidracijo, nestabilnim obtokom ali začetno odpovedjo obtočil (npr. pri bolnikih z miokardnim infarktom ali politravmo),
- pri bolnikih z močno zvišano telesno temperaturo.

Zato je treba pri takšnih bolnikih natančno določiti indikacijo in jih je treba skrbno spremljati. Za zmanjšanje tveganja za hipotenzivne reakcije so lahko potrebni preventivni ukrepi (npr. stabilizacija krvnega obtoka).

Pri bolnikih, pri katerih se je treba izogniti znižanju krvnega tlaka (npr. pri bolnikih s hudo koronarno boleznijo srca ali pomembno cerebrovaskularno stenozo), se lahko zdravilo Algominol uporabi le ob

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

skrbnem spremljanju hemodinamskih parametrov.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter (glejte poglavje 4.2) se lahko zdravilo Algominial uporabi le po natančnem pretehtanju razmerja med koristmi in tveganji in le ob ustreznih previdnostnih ukrepih.

To zdravilo vsebuje 32,7 mg natrija na tableto, kar je enako 1,635 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetična indukcija presnovnih encimov:

Metamizol lahko inducira presnovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4.

Sočasna uporaba metamizola in bupropiona, efavirenza, metadona, valproata, ciklosporina, takrolimusa ali sertralina lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij teh zdravil z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola potrebna previdnost; kot je primerno, je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila.

Sočasna uporaba zdravila Algominial in klorpromazina lahko povzroči hudo hipotermijo.

Uporaba metamizola sočasno z metotreksatom lahko poveča hematotoksičnost metotreksata, zlasti pri starejših bolnikih, zato se je treba tej kombinaciji izogibati.

Metamizol lahko pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino oslabi delovanje acetilsalicilne kisline proti strjevanju krvi, zato ga je treba pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za zaščito pred kardiovaskularnimi dogodki, uporabljati previdno.

Znano je, da lahko učinkovine iz pirazolonske skupine povzročijo interakcije s peroralnimi antikoagulantni, kaptoprilom, litijem in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzroča metamizol, ni ugotovljeno.

Vpliv na laboratorijske teste

Med zdravljenjem z metamizolom so pri laboratorijskih testih, ki temeljijo na Trinderjevih ali podobnih reakcijah, poročali o vplivu na laboratorijske izvide (npr. pri določanju kreatinina, trigliceridov, holesterola HDL ali serumskih koncentracij sečne kisline).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je le malo podatkov o uporabi metamizola pri nosečnicah.

Na podlagi objavljenih podatkov o nosečnicah, ki so bile metamizolu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti (n = 568), ni mogoče dokazati teratogenih ali embriotoksičnih učinkov. V določenih primerih so lahko posamezni odmerki metamizola v prvem in drugem trimesečju sprejemljivi, kadar ne obstaja nobena druga možnost zdravljenja. Na splošno pa se uporaba metamizola v prvem in drugem trimesečju ne priporoča. Uporaba v tretjem trimesečju je povezana s fetotoksičnostjo (okvara ledvic in konstrikcija arterioznega duktusa), zato je uporaba metamizola v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V primeru nenamerne uporabe metamizola v tretjem trimesečju je treba z ultrazvokom in ehokardiografijo spremljati amnijsko tekočino in arteriozni duktus.

Metamizol prehaja skozi posteljico.

Pri živalih je metamizol povzročil škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, teratogenosti pa ne (glejte poglavje 5.3).

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dojenje

Razgradni produkti metamizola v pomembnih količinah prehajajo v materino mleko, zato tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti. Zaradi tega se je zlasti ponavljajoči se uporabi metamizola med dojenjem treba izogibati. V primeru enkratnega odmerka metamizola materam svetujemo, da 48 ur po odmerku mleko zbirajo in ga zavržejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi v priporočenem odmernem območju zdravilo poslabšalo sposobnost koncentracije ali odzivnost. Kljub temu je iz previdnostnih razlogov vsaj pri večjih odmerkih treba upoštevati možnost poslabšanja, bolnik pa se mora izogibati upravljanju strojev in vozil ter drugim nevarnim dejavnostim. To še posebej velja v kombinaciji z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Za navajanje pogostosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednje kategorije pogostosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema ¹		levkopenija	agranulocitoza, vključno s smrtnimi primeri, trombocitopenija	aplastična anemija, pancitopenija, vključno s smrtnimi primeri
Bolezni imunskega sistema ³		anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije ²	sindrom astme, ki ga povzročijo analgetiki Pri bolnikih s sindromom analgetične astme se intolerančne reakcije praviloma pojavijo kot astmatični napadi.	anafilaktični šok ²
Srčne bolezni				Kounisov sindrom
Žilne bolezni	hipotenzivne reakcije med dajanjem zdravila ali po njem Te reakcije so lahko po izvoru farmakološke in jih ne spremljajo drugi			

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	znaki anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije. Takšna reakcija lahko povzroči hud padec krvnega tlaka. Hitro intravensko injiciranje poveča nevarnost za pojav hipotenzivne reakcije. ⁴			
Bolezni prebavil				Poročali so o primerih krvavitve iz prebavil.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	fiksni medikamentozni eksantem	izpuščaj (npr. makulopapulozni eksantem)	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN)* ⁵	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)* ⁵
Bolezni sečil			akutno poslabšanje delovanja ledvic (zelo redko se lahko pojavijo proteinurija, oligurija, anurija ali akutna odpoved ledvic), akuten intersticijski nefritis	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				Poročali so o rdečem obarvanju urina, kar je mogoče pripisati neškodljivemu presnovku metamizola, rubazonski kislini, ki se pojavi v nizkih

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

				koncentracijah.
--	--	--	--	-----------------

- ¹ Te reakcije se lahko pojavijo tudi, če je predhodna uporaba metamizola potekala brez zapletov. Obstaja nekaj dokazov, da se tveganje za agranulocitozo poveča, če uporaba zdravila Algominial traja več kot en teden.
- Ta reakcija ni odvisna od odmerka in se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem. Za agranulocitozo je značilen pojav zvišane telesne temperature, mrzlice, vnetja žrela, težav pri požiranju in vnetij v ustih, nosu, žrelu ter v predelu spolovil ali zadnjika. A pri bolnikih, ki prejemajo antibiotike, so ti znaki lahko minimalni. Povečanje bezgavk ali vranice je majhno ali ga ni. Hitrost sedimentacije eritrocitov je izrazito povečana, število granulocitov pa je občutno zmanjšano ali so povsem odsotni. Na splošno, a ne vedno, so vrednosti hemoglobina, eritrocitov in trombocitov normalne (glejte poglavje 4.4).
- Takojšnje prenehanje uporabe učinkovine natrijevega metamizolata monohidrata je ključno za okrevanje. Če se nepričakovano pojavi poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, če se pojavi zvišana telesna temperatura, ki se ne zniža ali se pojavi na novo, ali če se pojavijo boleče spremembe na sluznicah (zlasti v ustih, nosu in žrelu), je močno priporočeno nemudoma prekiniti uporabo zdravila Algominial, ne da bi čakali na izvide laboratorijskih diagnostičnih preiskav. Značilni znaki trombocitopenije so povečana nagnjenost h krvavitvam ter petehije na koži in sluznicah.
- Če se pojavi pancitopenija, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. Spremljati je treba krvno sliko, dokler se vrednosti ne vrnejo na normalno raven (glejte poglavje 4.4).
- ² Te reakcije se lahko pojavijo zlasti po parenteralni uporabi; lahko hude in smrtno nevarne, v nekaterih primerih celo smrtne. Pojavijo se lahko tudi, če je predhodna uporaba metamizola potekala brez zapletov.
- ³ Takšne reakcije na zdravila se lahko pojavijo med injiciranjem, takoj po uporabi ali več ur pozneje; v večini primerov pa se pojavijo v prvi uri po uporabi. Blažje reakcije praviloma potekajo kot kožne reakcije ali reakcije sluznice (npr. srbenje, pekoč občutek, pordelost, urtikarija, oteklost), dispneja in redkeje prebavne težave. Takšne blage reakcije lahko postanejo hude, z generalizirano urtikarijo, hudim angioedemom (vključno z edemom larinksa), hudim bronhospazmom, motnjami srčnega ritma, padcem krvnega tlaka (včasih tudi s predhodnim dvigom krvnega tlaka) in cirkulacijskim šokom.
- Če se pojavijo kožne reakcije, je zato treba nemudoma prekiniti uporabo zdravila Algominial.
- ⁴ V primeru hiperpireksije se lahko pojavi tudi od odmerka odvisen kritičen padec krvnega tlaka, brez nadaljnjih znakov preobčutljivostne reakcije.
- ⁵ V povezavi z zdravljenjem z metamizolom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Simptomi

V povezavi z akutnim prevelikim odmerjanjem so opazili navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu, okvaro ledvic/akutno odpoved ledvic (npr. v obliki intersticijskega nefritisa) in redkeje simptome, povezane z osrednjim živčevjem (omotica, somnolenca, koma, konvulzije) ter padec krvnega tlaka, ki lahko napreduje do šoka, in tahikardijo.

Po zelo velikih odmerkih lahko izločanje rubazonske kisline povzroči rdeče obarvanje urina.

Terapevtski ukrepi

Specifični antidot za metamizol ni znan. Če je bolnik metamizol zaužil nedavno, je mogoče poskusiti z ukrepi za omejitev absorpcije v telo (npr. z izpiranjem želodca) ali z ukrepi za zmanjšanje absorpcije (npr. z aktivnim ogljem). Glavni presnovek (4-N-metilaminoantipirin) je mogoče odstraniti s hemodializo, hemofiltracijo, hemoperfuzijo ali filtracijo plazme.

Zdravljenje zastrupitve in preprečevanje hudih zapletov lahko zahteva splošno in specifično spremljanje in zdravljenje v intenzivni negi.

Nujni ukrepi pri hudih preobčutljivostnih reakcijah (šoku)

Če se pojavijo prvi znaki preobčutljivosti (npr. kožne reakcije, kot so urtikarija in pordelost, nemirnost, glavobol, napadi potenja, navzea), je treba injiciranje prekiniti. Kanilo je treba pustiti v veni ali vzpostaviti venski dostop. Poleg običajnih urgentnih ukrepov, kot je Trendelenburgov položaj, vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in aplikacija kisika, bo morda potrebna uporaba simpatomimetikov, ekspanderjev volumna ali glukokortikoidov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, drugi analgetiki in antipiretiki, oznaka ATC: N02BB02.

Metamizol je pirazolonski derivat in ima analgetične, antipiretične in spazmolitične lastnosti. Mehanizem delovanja ni v celoti pojasnjen. Nekateri rezultati študij kažejo, da imata metamizol in njegov glavni presnovek (4-N-metilaminoantipirin) verjetno centralen in periferen mehanizem delovanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biotransformacija

Metamizol se po peroralni uporabi popolnoma hidrolizira v farmakološko aktiven 4-N-metilaminoantipirin (MAA). Biološka uporabnost MAA je približno 90 % in je nekoliko večja po peroralni uporabi kot po parenteralni uporabi. Sočasno uživanje hrane nima pomembnega učinka na kinetiko metamizola.

Glavni presnovek metamizola MAA se nadalje presnovi v jetrih z oksidacijo in demetilacijo ter nato z acetilacijo.

Klinični učinek nastopi pretežno zaradi MAA, do določene mere tudi zaradi presnovka 4-aminoantipirina (AA). Vrednosti AUC za AA predstavljajo okrog 25 % vrednosti AUC za MAA. Presnovka 4-N-acetilaminoantipirin (AAA) in 4-N-formilaminoantipirin (FAA) sta očitno farmakološko neaktivna.

Vsi presnovki imajo nelinearno farmakokinetiko. Klinična pomembnost tega fenomena ni znana. Kopičenje presnovkov pri kratkotrajnem zdravljenju je neznatno.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Porazdelitev

Metamizol prehaja skozi placentno pregrado. Presnovki metamizola se izločajo v materino mleko.

Na beljakovine v plazmi se veže 58 % MAA, 48 % AA, 18 % FAA in 14 % AAA.

Izločanje

Po intravenski uporabi je bil razpolovni čas metamizola v plazmi približno 14 minut. Približno 96 % radiološko označenega odmerka se je po intravenski uporabi pojavilo v urinu in približno 6 % v blatu. Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka je bilo v urinu identificiranih 85 % izločenih presnovkov. Od tega je bilo MAA 3 ± 1 %, AA 6 ± 3 %, AAA 26 ± 8 % in FAA 23 ± 4 %. Ledvični očistek po enkratnem peroralnem odmerku 1 g metamizola je bil 5 ± 2 ml/min za MAA, 38 ± 13 ml/min za AA, 61 ± 8 ml/min za AAA in 49 ± 5 ml/min za FAA. Plazemski razpolovni časi so bili $2,7 \pm 0,5$ ure za MAA, $3,7 \pm 1,3$ ure za AA, $9,5 \pm 1,5$ ure za AAA in $11,2 \pm 1,5$ ure za FAA.

Starejši in bolniki z okvaro jeter

Pri zdravljenju starejših bolnikov se AUC poveča za 2- do 3-krat. Po enkratni peroralni uporabi se je razpolovni čas MAA in FAA pri bolnikih z jetrno cirozo povečal za približno 3-krat, medtem ko se razpolovni čas AA in AAA ni povečal v enakem obsegu. Pri teh bolnikih se je treba velikim odmerkom izogibati.

Pediatrična populacija

Pri otrocih je izločanje presnovkov hitrejše kot pri odraslih.

Okvara ledvic

Razpoložljivi podatki za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic kažejo zmanjšano stopnjo izločanja za nekatere presnovke (AAA in FAA). Pri teh bolnikih se je zato treba velikim odmerkom izogibati.

Biološka razpoložljivost

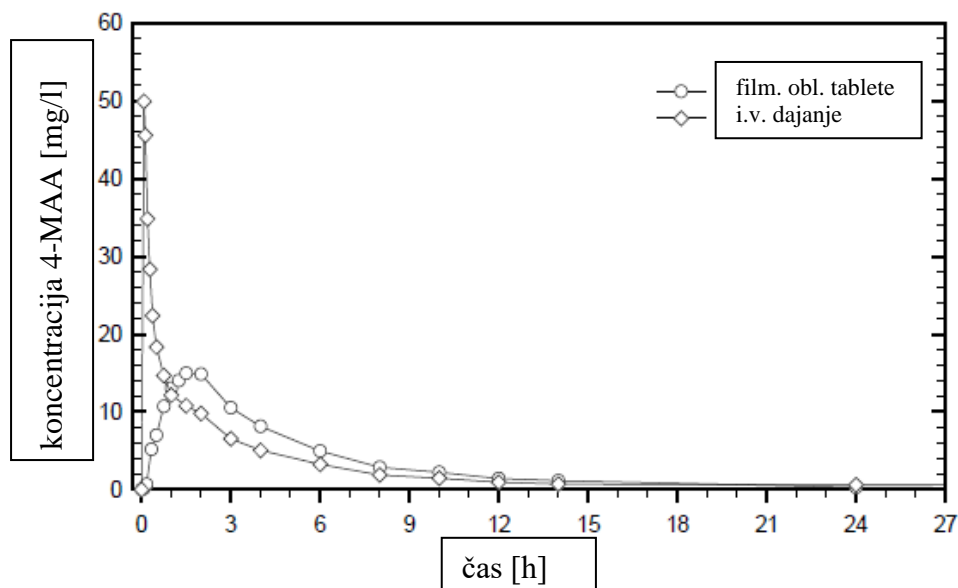
Rezultati za 4-MAA iz študije biološke razpoložljivosti, ki so jo opravili leta 1987 pri 12 osebah s filmsko obloženimi tabletami, v primerjavi z referenčnim zdravilom (intravensko dajanje 2 minuti), so bili naslednji:

	Filmsko obložena tableta (1 g)	i.v. dajanje (1 g)
Največja plazemska koncentracija (C_{max}) [mg/l]	$17,3 \pm 7,54$	$56,5 \pm 12,2$
Čas do največje plazemske koncentracije (t_{max}) [h]	$1,42 \pm 0,54$	konec injiciranja
Površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) [mg x h/l] (vrednosti so navedene kot srednja vrednost in standardna deviacija)	$80,9 \pm 34,1$	$71,2 \pm 13,7$

Absolutna biološka razpoložljivost filmsko obložene tablete, zmerjena kot AUC plazemske koncentracije 4-MAA, znaša 93 %.

Srednje vrednosti plazemskih koncentracij v primerjavi z referenčnim zdravilom na diagramu koncentracije v odvisnosti od časa:

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia



5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije subkronične in kronične toksičnosti so izvedli na različnih živalskih vrstah. Podgane so 6 mesecev prejemale od 100 do 900 mg metamizola na kilogram telesne mase (TM) peroralno. Pri največjem odmerku (900 mg/kg TM) so po 13 tednih opažali povečanje števila retikulocitov in Heinzovih teles.

Psi so 6 mesecev prejemale metamizol v odmerkih od 30 do 600 mg/kg TM. Od 300 mg/kg TM naprej so opažali od odmerka odvisno hemolitično anemijo in spremembe delovanja ledvic in jeter.

Raziskave metamizola *in vitro* in *in vivo* so v enakih testnih sistemih prinesle nasprotno si izsledke.

Dolgoročne raziskave na podganah niso pokazale tumorogenega potenciala. V 2 od 3 dolgoročnih študij na miših so pri velikih odmerkih opažali večjo pogostnost jetrnoceličnih adenomov.

Študije embriotoksičnosti pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenih učinkov.

Pri kuncih so embrioletalne učinke opažali pri dnevni odmerkih od 100 mg/kg TM naprej, ki za samice matere še niso bili toksični. Pri podganah so se embrioletalni učinki pojavili pri odmerkih, toksičnih za samice matere. Dnevni odmerki nad 100 mg/kg TM so pri podganah povzročili podaljšanje brejosti in zaplete pri kotenju s povečano umrljivostjo samic mater in mladičev.

Testi plodnosti so pokazali rahlo manjši delež brejih živali v starševski generaciji pri odmerkih nad 250 mg/kg TM na dan. Plodnost generacije F1 ni bila prizadeta.

Presnovki metamizola se izločajo v mleko. Glede vpliva na mladiče izkušnje niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza vrste 2910
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza vrste 2910
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC bel film//papirnata/Al folija): 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02779/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 12. 2020

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 6. 2024