

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metamizol STADA 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.
Ena tableta vsebuje 1,42 mmol (32,7 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do sivobela, okrogla, ploščata tableta z razdelilno zarezo na eni strani.

Premer: približno 12,5 mm. Debelina: približno 4 mm.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metamizol STADA je indicirano pri otrocih, starih 15 let ali več, mladostnikih in odraslih v primeru:

- akutnih hudih bolečin po poškodbi ali operaciji,
- bolečih kolik,
- bolečin zaradi raka,
- drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečin, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani,
- močno zvišane telesne temperature, ki se ne odzove na druge ukrepe.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je odvisno od jakosti bolečin ali zvišane telesne temperature in od posameznikove občutljivosti pri odzivu na zdravilo Metamizol STADA.

Pomembno je izbrati najmanjši odmerek, ki obvlada bolečine oziroma zvišano telesno temperaturo.

Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg), lahko v enkratnem 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.

Naslednja preglednica prikazuje priporočene enkratne odmerke in največje dnevne odmerke glede na telesno maso in starost:

Telesna masa/starost		Enkratni odmerek		Največji dnevni odmerek	
kg	starost	število tablet	mg	število tablet	mg
> 53	> 15 let	1–2	500–1.000	8	4.000

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste in resnosti bolezni.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Metamizol STADA je treba redno kontrolirati krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija, oslabei bolniki in bolniki z zmanjšanim kreatininskim očistkom

Pri starejših ljudeh, oslabeledih bolnikih in bolnikih z zmanjšanim kreatininskim očistkom je treba odmerek zmanjšati, ker je lahko izločanje presnovnih produktov natrijevega metamizolata pri njih podaljšano.

Okvara jeter in ledvic

Izločanje zdravila je v primeru okvare jeter ali ledvic zmanjšano, zato se je treba izogibati večkratnim velikim odmerkom. V primeru kratkotrajne uporabe odmerka ni treba zmanjšati.

Doslej ni dovolj izkušenj z dolgotrajno uporabo natrijevega metamizolata pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete je treba vzeti cele in z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino, pirazolone ali pirazolidine, npr. zdravila, ki vsebujejo natrijev metamizolat, propifenazon, fenazon ali fenilbutazon (to vključuje tudi bolnike, ki se jim je npr. pojavila agranulocitoza po uporabi teh učinkovin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z znanim sindromom analgetične astme ali znano intoleranco za analgetike urtikarijskega/angioedemskega tipa, to je pri bolnikih, ki se jim pojavi bronhospazem ali druga anafilaktoidna reakcija na salicilate, paracetamol ali druge nenarkotične 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 sprožitev napada porfirije)
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6),

- otroci, mlajši od 15 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Metamizol STADA vsebuje pirazolonski derivat natrijev metamizolat in je povezano z redkim, vendar smrtno nevarnim tveganjem za šok in agranulocitozo (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, ki se jim pojavi anafilaktoidna reakcija na zdravilo Metamizol STADA, imajo posebej veliko tveganje za podobno reakcijo na druge nenarkotične analgetike.

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

Agranulocitoza

Če se pojavijo znaki agranulocitoze ali trombocitopenije (glejte poglavje 4.8), je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti in opraviti kontrolo krvne slike, vključno z diferencialno krvno sliko. Zdravljenje je treba dokončno prekiniti še preden so na voljo izvidi laboratorijskih preiskav.

Pancitopenija

Če se pojavijo znaki pancitopenije, je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti. Kontrolirati je treba krvno sliko dokler ne postane zopet normalna (glejte poglavje 4.8). Vsem bolnikom je treba svetovati naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med zdravljenjem pojavijo znaki in simptomi (npr. poslabšanje splošnega stanja, okužba, dolgotrajno zvišana telesna temperatura, hematomi, krvavitev, bledost), ki kažejo na krvno diskrazijo.

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

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

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

Bolnike je treba pred uporabo zdravila Metamizol STADA ustrezno izprašati. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za anafilaktoidne reakcije, je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju možnih tveganj in pričakovanih koristi. Če se zdravilo Metamizol STADA v takih primerih uporabi, je potrebno natančno spremljanje bolnikovega zdravstvenega stanja, na voljo pa mora biti oprema za primer nujnega stanja.

Hude kožne reakcije

Med uporabo natrijevega metamizolata so poročali o smrtno nevarnih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN). Če se pojavijo znaki ali simptomi (progresiven kožni izpuščaj, pogosto združen z mehurčki ali razjedami na sluznici) SJS ali TEN, je treba zdravljenje z zdravilom Metamizol STADA nemudoma prekiniti in se ga ne sme več ponovno uvesti.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi. Treba jih je natančno opazovati glede kožnih reakcij, predvsem v prvih tednih zdravljenja.

Hipotenzivne reakcije

Zdravilo Metamizol STADA lahko sproži hipotenzivne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8). Te reakcije so lahko odvisne od odmerka. Tveganje za takšne reakcije je večje tudi pri:

- bolnikov z že obstoječo hipotenzijo, hipovolemijo ali dehidracijo, nestabilnim obtokom ali začetno odpovedjo obtočil (npr. pri bolnikih z miokardnim infarktom ali politravmo),
- bolnikov z močno zvišano telesno temperaturo.

Zato je treba pri takšnih bolnikih natančno ugotoviti indikacijo in jih natančno spremljati. Za zmanjšanje hipotenzivnih reakcij so lahko potrebni preventivni ukrepi (npr. stabilizacija obtočil).

Pri bolnikih, pri katerih se je treba izogniti znižanju krvnega tlaka, npr. pri bolnikih s hudo koronarno boleznijo srca ali pomembno cerebrovaskularno stenozo, je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le ob natančnem spremljanju hemodinamskih parametrov.

Z zdravilom povzročena poškodba jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hematoceličnim 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 poškodbe jeter ni popolnoma pojasnjen, vendar podatki kažejo na imunsko-alergijski mehanizem.

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov, ki kažejo na poškodbo jeter, obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba prekiniti zdravljenje z metamizolom in oceniti delovanje jeter. Pri bolnikih z epizodo poškodbe jeter med zdravljenjem z metamizolom, pri katerih ni bil ugotovljen drug vzrok poškodbe jeter, se metamizol ne sme več uvesti.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter (glejte poglavje 4.2) je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju razmerja med koristmi in tveganji in le, če so sprejeti ustrezni previdnostni ukrepi.

To zdravilo vsebuje 32,7 mg natrija na tableto, kar je enako 1,6 % 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 natrijevega metamizolata in klorpromazina lahko povzroči hudo hipotermijo. Znano je, da lahko učinkovine iz pirazolonske skupine povzročijo interakcije s peroralnimi antikoagulantni, kaptoprilom, litijem, metotreksatom in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzročajo natrijev metamizolat, ni ugotovljeno.

Pri sočasni uporabi lahko natrijev metamizolat zmanjša učinek acetilsalicilne kisline (ASA) na agregacijo trombocitov. To kombinacijo je zato potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za zaščito srca.

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 reproduktivno toksičnost, teratogenosti pa ne (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Razgradnji produkti metamizola v pomembnih količinah prehajajo v materino mleko, zato tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti. Zaradi tega se je zlasti ponavljajoči 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 zdravilo v priporočenem odmernem območju poslabšalo sposobnost koncentracije ali odzivnost. Iz previdnosti je vsaj pri večjih odmerkih treba upoštevati možnost poslabšanja, bolnik pa se mora izogibati upravljanju strojev, upravljanju vozil in drugim nevarnim dejavnostim. To še posebej velja v kombinaciji z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

<i>zelo pogosti</i>	≥ 1/10
<i>pogosti</i>	≥ 1/100 do < 1/10
<i>občasni</i>	≥ 1/1.000 do < 1/100
<i>redki</i>	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
<i>zelo redki</i>	< 1/10.000
<i>neznana pogostnost</i>	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Glavni neželeni učinki natrijevega metamizolata so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Najpomembnejši sta šok in agranulocitoza. Ti reakciji se pojavita redko ali zelo redko, vendar sta smrtno nevarni in se lahko pojavita tudi v primeru, če je predhodna uporaba natrijevega metamizolata potekala brez zapletov.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: levkopenija

Zelo redki: agranulocitoza ali trombocitopenija

Neznana pogostnost: aplastična anemija, pancitopenija, vključno s smrtnimi primeri

Te reakcije se lahko pojavijo tudi v primeru, da je predhodna uporaba natrijevega metamizolata potekala brez zapletov.

Tveganje za agranulocitozo se poveča, če uporaba natrijevega metamizolata traja več kot en teden. Za agranulocitozo so praviloma značilne vnetne spremembe sluznice (npr. v ustih, nosu, žrelu ter v predelu spolovil in zadnjika), vnetje žrela, težave s požiranjem, zvišana telesna temperatura in mrzlica. A pri bolnikih, ki prejemajo antibiotike, so ti znaki lahko minimalni. Povečanje bezgavk ali vranice je majhno ali ga ni. Hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR - *erythrocyte sedimentation rate*) je izrazito povečana, število granulocitov pa je občutno zmanjšano ali so povsem odsotni. Vrednosti hemoglobina, eritrocitov in trombocitov so na splošno normalne. Agranulocitozo lahko nakazuje nepričakovano poslabšanje splošnega stanja.

Takojšnje prenehanje jemanja zdravila je ključno za okrevanje. Če se pojavijo znaki agranulocitoze, je zato skrajno priporočljivo nemudoma prekiniti jemanje zdravila Metamizol STADA, ne da bi čakali na izvide laboratorijskih oz. diagnostičnih preiskav.

Če se pojavi pancitopenija, je treba nemudoma prekiniti dajanje zdravila Metamizol STADA in kontrolirati krvno sliko dokler ni spet normalna (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije

Zelo redki: hude in smrtno nevarne anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije

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 (srbenje, pekoč občutek, pordelost, urtikarija, oteklost), dispneja in redkeje kot prebavne težave (npr. navzea, dispepsija, bruhanje). Take 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. Pri bolnikih s sindromom analgetične astme se reakcije intolerance praviloma pojavijo kot astmatični napadi.

Potrebne nujne ukrepe je treba uvesti ob prvih znakih šoka, kot so hladen znoj, omotica, vrtoglavica, sprememba barve kože ali občutek nelagodja okrog srca.

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzivne reakcije med dajanjem zdravila ali po njem.

Te reakcije so lahko po izvoru farmakološke in jih ne spremljajo drugi znaki anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije. Takšna reakcija le redko povzroči hud padec krvnega tlaka. Hitro intravensko injiciranje poveča nevarnost takšne hipotenzivne reakcije.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: Z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Občasni: fiksni medikamentozni eksantem

Redki: drugi eksantemi (izpuščaj),

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN).

Če se pojavijo kožne reakcije, je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti.

Bolezni sečil

Zelo redki: zlasti pri bolnikih s hipovolemijo ali že obstoječo boleznijo ledvic ter po prevelikem odmerjanju se lahko pojavi okvara ledvic z anurijo ali oligurijo, proteinurijo in intersticijskim nefritisom.

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

Simptomi:

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

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

Terapevtski ukrepi:

Specifičnega antidota za natrijev metamizolat ni. Če je bolnik natrijev metamizolat zaužil nedavno, je mogoče poskusiti z ukrepi za zmanjšanje absorpcije v telo (npr. z uporabo aktivnega oglja). 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.

Zdravljenje hudih preobčutljivostnih reakcij (šoka):

Uvesti je treba nujne ukrepe v skladu z veljavnimi smernicami.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki; drugi analgetiki in antipiretiki; pirazoloni

Oznaka ATC: N02BB02

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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.

Klinični učinek je 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 nepomembno.

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.

Po intravenski uporabi je bil razpolovni čas metamizola v plazmi približno 14 minut. Približno 96 % radiološko označenega odmerka so po intravenski uporabi odkrili v urinu in približno 6 % v blatu. Po enkratnem peroralnem odmerku 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.

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 izogibati velikim odmerkom.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Subkronična in kronična toksičnost

Študije subkronične in kronične toksičnosti so izvedli na različnih živalskih vrstah. Podgane so 6 mesecev prejemale od 100 do 900 mg natrijevega metamizolata na kilogram telesne mase (TM) peroralno. Pri največjem odmerku (900 mg/kg TM) so po 13 tednih opazali povečanje števila retikulocitov in Ehrlichovih inkluzijskih telesc.

Psi so 6 mesecev prejemali natrijev metamizolat v odmerkih od 30 do 600 mg/kg TM. Od 300 mg/kg TM naprej so opazali od odmerka odvisno hemolitično anemijo in spremembe delovanja ledvic in jeter.

Mutageni in kancerogeni potencial

Raziskave mutagenosti metamizola *in vitro* in *in vivo* so prinesle nasprotujoče si izsledke.

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

Reproduktivna toksičnost

Študije embriotoksičnosti pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenih učinkov.

Pri kuncih so embrioletalne učinke opazili pri dnevni odmerki 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 porodne zaplete 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.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

predgelirani koruzni škrob
makrogol 6000
krospovidon (vrsta A)
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

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.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/Al pretisni omoti.

Pakiranja vsebujejo 6, 10, 20, 30, 50 ali 60 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/16/02103/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.02.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 08.03.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.03.2021