

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml (20 kapljic) vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

1 kapljica vsebuje 25 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Metamizol STADA vsebuje 1,5 mmol (ali 33,4 mg) natrija na ml (20 kapljic).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralne kapljice, raztopina

Bistra rumena raztopina z okusom maline.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metamizol STADA je indicirano pri vseh starostnih skupinah v primeru:

- akutnih hudih bolečin po poškodbi ali operaciji,
- bolečih kolik,
- tumorskih bolečin,
- 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.

Otrokom in mladostnikom, starim do vključno 14 let, se lahko v enkratnem odmerku da od 8 do 16 mg metamizola na kilogram telesne mase. Ob zvišani telesni temperaturi pri otrocih na splošno zadostuje odmerek 10 mg metamizola na kilogram telesne mase. Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg), lahko v enkratnem odmerku vzamejo do 1.000 mg metamizola. Glede na največji dnevni odmerek se lahko enkratni odmerek vzame do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur.

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

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

Telesna masa		Enkratni odmerek		Največji dnevni odmerek	
kg	starost	kapljice	mg	kapljice	mg
< 9	< 12 mesecev	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 leta	3-10	75-250	12-40	300-1.000
16-23	4-6 let	5-15	125-375	20-60	500-1.500
24-30	7-9 let	8-20	200-500	32-80	800-2.000
31-45	10-12 let	10-30	250-750	40-120	1.000-3.000
46-53	13-14 let	15-35	375-875	60-140	1.500-3.500
> 53	≥ 15 let	20-40	500-1.000	80-160	2.000-4.000

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 metamizola pri njih podaljšano.

Okvara jeter in 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 zdaj še ni dovolj izkušenj z dolgotrajno uporabo natrijevega metamizolata pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapljice je treba vzeti z nekaj 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,
- akutna jetrna porfirija,
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6),

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, je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti. 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, bledica), 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,
- 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 zardelost. Takšna intoleranca za alkohol lahko nakazuje predhodno še nediagnosticiran sindrom analgetične astme.

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 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).

Hipotenzivne reakcije

Zdravilo Metamizol STADA lahko sproži hipotenzivne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8), ki 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 infarktoma ali politravmo),
- bolnikov z močno zvišano telesno temperaturo.

Zato je treba pri takšnih bolnikih natančno ugotoviti indikacijo in jih je treba 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 (na primer 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 uporabljeni ustrezni previdnostni ukrepi.

To zdravilo vsebuje 33,4 mg natrija na ml (20 kapljic), kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

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 antikoagulantami, kaptoprilom, litijem, metotreksatom in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzroča 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

Zdravilo Metamizol STADA lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ni znano, da bi v priporočenem odmernem območju poslabšalo sposobnost koncentracije ali odzivnost. Ker natrijev metamizolat domnevno deluje centralno, ima lahko preveliko odmerjanje centralne neželene učinke. Zaradi tega razloga 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
neznana pogostnost	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, da je predhodna uporaba natrijevega metamizolata potekala brez zapletov.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: levkopenija

Zelo redki: agranulocitoza ali trombocitopenija

Neznana pogostnost: 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 1 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 uporabe zdravila je ključno za okrevanje. Če se pojavijo znaki agranulocitoze, je zato skrajno priporočljivo nemudoma prekiniti uporabo zdravila Metamizol STADA, ne da bi čakali na izvide laboratorijskih oz. diagnostičnih preiskav.

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 prebavne težave (npr. navzea, dispepsija, bruhanje). 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. Pri bolnikih s sindromom analgetične astme se intolerančne reakcije 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

Redki: 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

Redki: fiksni medikamentozni eksantem ali drugi eksantemi (izpuščaj),

v posameznih primerih se lahko pojavi Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza.

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

Neznana pogostnost: Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

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.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Simptomi

Akutnemu prevelikemu odmerjanju sledijo navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, okvara ledvic/akutna odpoved ledvic (npr. s klinično sliko intersticijskega nefritisa), redkeje simptomi osrednjega živčevja (omotica, somnolenca, koma, konvulzije) in padec krvnega tlaka, včasih s šokom in tahikardijo.

Po zelo velikih odmerkih 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

Mehanizem delovanja

Natrijev metamizolat je pirazolonski derivat z analgetičnim, antipiretičnim in rahlo protivnetnim in spazmolitičnim delovanjem. Ima najmočnejši analgetični učinek med vsemi pirazolonskimi derivati. Tako kot velja za druge analgetike, njegov mehanizem delovanja ni podrobno pojasnjen. Vključuje zaviranje sinteze prostaglandinov (PGE_1 in PGE_2) in reverzibilno zaviranje agregacije trombocitov. Zavira ciklooksigenazo in vpliva na učinek arahidonske kisline. Sočasno je po vsem sodeč prisotno tudi centralno delovanje. Domnevajo, da je kot element analgetičnega delovanja vključeno tudi zaviranje centralnega zaznavanja bolečine preko aktivacije nevronov v sistemu za zaviranje bolečin.

Antipiretično delovanje poteka s centralnim učinkom na hipotalamični center za uravnavanje temperature ob hkratnem večjem perifernem oddajanju toplote. Protivnetni učinek natrijevega metamizolata je posledica njegovih antioksidativnih in vazokonstriktorskih lastnosti, ki so vsaj deloma lahko posledica zavrtja endogene sinteze prostaglandinov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se natrijev metamizolat hitro in skoraj popolnoma absorbira iz prebavil.

Biotransformacija

Natrijev metamizolat se z neencimsko hidrolizo hitro razcepi v 4-metilaminoantipirin (MAA). Nadaljnja presnova poteka preko aktivnega 4-aminoantipirina (AA) v 4-acetilaminoantipirin (AAA). Nadaljnja pot presnove vodi preko nepopolne oksidacije MAA v 4-formilaminoantipirin (FAA). Samo od 65 do 70 % uporabljenega odmerka se pojavi v obliki teh presnovkov.

Porazdelitev

Največja koncentracija v plazmi (glede na vse presnovke) je dosežena po približno 30 do 90 minutah. Po peroralni uporabi 1 g natrijevega metamizolata je največja koncentracija MAA v plazmi (C_{\max}) $10,5 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$, po rektalni uporabi 1 g natrijevega metamizola pa $6,1 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$. Vezava na beljakovine v plazmi je 57,6 % za MAA, 47,9 % za AA, 17,8 % za FAA in 14,2 % za AAA.

Izločanje

Farmakokinetični odziv na presnovke je po vsem sodeč odvisen od odmerka. Izločanje poteka približno 90 % skozi ledvice, pri čemer je najpomembnejši presnovek AAA, in 10 % biliarno z razpolovnim časom približno 10 ur. Pri starejših bolnikih je razpolovni čas izločanja MAA podaljšan z 2,6 ure (12 prostovoljcev, starih od 21 do 30 let) na 4,5 ure (9 prostovoljcev, starih od 73 do 90 let).

Po intramuskularni injekciji je odziv presnovkov natrijevega metamizolata primerljiv.

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 peroralno. Pri največjem odmerku (900 mg/kg TM) so po 13 tednih opazili povečanje števila retikulocitov in Ehrlichovih inkluzijskih teles.

Psi so 6 mesecev prejemali natrijev metamizolat v odmerkih od 30 do 600 mg/kg TM. Od 300 mg/kg TM naprej so opazili 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 opazali večjo pogostnost jetrnoceličnih adenomov.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Študije embriotoksičnosti pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenih učinkov.

Pri kuncih so embrioletalne učinke opazili pri dnevnih 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 gestacije in porodne zaplete s povečano umrljivostjo samic mater in mladičev.

Testi plodnosti so pokazali rahlo manjši delež gestacij 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

natrijev hidrogenfosfat

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

natrijev saharinat

sukraloza

aroma maline (vsebuje naravne aromatične snovi, arome, pripravke za okus, 1,2-propilenglikol (E 1520), gliceriltriacetat (triacetin) (E 1518), maltol)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapalni vsebnik, ki obsega steklenico jantarne barve (tip III), opremljeno s kapalko iz LDPE in zaprto z navojno zaporko, varno za otroke iz HDPE/polipropilena.

Kapalni vsebnik, ki vsebuje 10 ml, 20 ml, 50 ml ali 100 ml peroralnih kapljic, raztopine.

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/14/01004/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.04.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 05.06.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 4. 2022