

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

Natrijev metamizolat Krka 500 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata. Ena ampula z 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 1000 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

Ena ampula s 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 2500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 32,7 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina za injiciranje/infundiranje je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Parenteralna uporaba je indicirana samo, če enteralna uporaba ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Otrokom in mladostnikom, starim do vključno 14 let, se lahko v posameznem 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 posameznem odmerku prejmejo do 1.000 mg metamizola.

Glede na največji dnevni odmerek se lahko posamezni odmerek da do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Opazen učinek je mogoče pričakovati v 30 minutah po parenteralnem vnosu.

Da bi kar se da zmanjšali tveganje za hipotenzivno reakcijo, mora biti intravensko injiciranje zelo počasno.

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	ml	mg	ml	mg
5–8	3–11 mesecev	0,1–0,2	50–100	0,4–0,8	200–400
9–15	1–3 let	0,2–0,5	100–250	0,8–2,0	400–1000
16–23	4–6 let	0,3–0,8	150–400	1,2–3,2	600–1600
24–30	7–9 let	0,4–1,0	200–500	1,6–4,0	800–2000
31–45	10–12 let	0,5–1,4	250–700	2,0–5,6	1000–2800
46–53	13–14 let	0,8–1,8	400–900	3,2–7,2	1600–3600
> 53	≥ 15 let	1,0–2,0*	500–1000*	4,0–8,0*	2000–4000*

*Po potrebi se lahko posamezni odmerek poveča na 5 ml (kar ustreza 2500 mg metamizola) in dnevni odmerek na 10 ml (kar ustreza 5000 mg metamizola).

Raztopina za injiciranje/infundiranje zdravila Natrijev metamizolat Krka se ne priporoča pri dojenčkih, mlajših od 3 mesecev. Na voljo so druge farmacevtske oblike, ki jih je pri dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, mogoče ustrezno odmerjati.

Trajanje zdravljenja

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

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.

Način uporabe

Zdravilo Natrijev metamizolat Krka je namenjeno za intravensko in intramuskularno uporabo. Pri injiciranju v mišico je treba vedno uporabiti raztopino, ogreto na telesno temperaturo.

Previdnostni ukrepi pri dajanju zdravila

Zaradi suma, da je je kritičen padec krvnega tlaka nealergijskega izvora odvisen od odmerka, mora biti posamezni odmerek, večji od 2 ml zdravila Natrijev metamizolat Krka (kar ustreza 1000 mg natrijevega metamizolata monohidrata), strogo indiciran, dajati pa ga je treba s posebno previdnostjo.

Pri parenteralnem dajanju zdravila Natrijev metamizolat Krka mora biti bolnik v ležečem položaju in ga je treba skrbno spremljati.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Da bi kar se da zmanjšali tveganje za hipotenzivno reakcijo in zagotovili, da se lahko injiciranje prekine ob prvem znaku anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, moramo intravensko injekcijo dajati zelo počasi, in sicer ne več kot 1 ml (500 mg natrijevega metamizolata monohidrata) na minuto.

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 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 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 napad porfirije),
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6),
- obstoječa hipotenzija in nestabilen krvni obtok.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Natrijev metamizolat Krka 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 Natrijev metamizolat Krka, imajo posebej veliko tveganje za podobno reakcijo na druge nenarkotične analgetike.

Bolniki, pri katerih se pojavi anafilaktična reakcija ali druga imunološko posredovana reakcija (npr. agranulocitoza) na zdravilo Natrijev metamizolat Krka, 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 nenarkotične analgetike, imajo prav tako veliko tveganje za podobno reakcijo na zdravilo Natrijev metamizolat Krka.

Agranulocitoza

Če se pojavi nevtropenija (< 15000 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 grla, težave pri požiranju), dolgotrajna ali ponavljajoča se zvišana telesna temperatura in boleče spremembe na sluznici, zlasti v ustih, nosu in grlu ali v predelu spolovil ali zadnjika. Uporabo zdravila Natrijev metamizolat Krka 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 Natrijev metamizolat Krka nemudoma prekiniti in spremljati krvno sliko (vključno z diferencialno krvno sliko). Zdravljenje je treba prekiniti, še preden so na voljo izvidi laboratorijskih preiskav.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 zdravila Natrijev metamizolat Krka povezano z večjim tveganjem za anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.2, "Previdnostni ukrepi pri dajanju zdravila").

Tveganje za anafilaktoidne reakcije na zdravilo Natrijev metamizolat Krka, 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).

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 Natrijev metamizolat Krka ustrezno izprašati. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za anafilaktoidne reakcije se lahko zdravilo Natrijev metamizolat Krka uporabi le po natančnem pretehtanju možnih tveganj in pričakovanih koristi (glejte tudi poglavje 4.3). Če se zdravilo Natrijev metamizolat Krka 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).

Posamezne hipotenzivne reakcije

Metamizol 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 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.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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).

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, pri katerih se je treba izogniti znižanju krvnega tlaka (npr. pri bolnikih s hudo koronarno boleznijo srca ali pomembno cerebrovaskularno stenozo), se lahko zdravilo Natrijev metamizolat Krka uporabi le ob skrbnem spremljanju hemodinamskih parametrov.

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

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

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).

4.5 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, efavirensa, 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 metamizola 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.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 antikoagulanti, kaptoprilom, litijem in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzroča metamizol, ni ugotovljeno.

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 sicer le šibko zavira sintezo prostaglandinov, vendar ni mogoče izključiti možnosti za perinatalne zaplete zaradi zmanjšane agregacije trombocitov pri materi in otroku.

Metamizol prehaja skozi posteljico.

Pri živalih je metamizol povzročil reproduktivno toksičnost, teratogenosti pa ne (glejte poglavje 5.3).

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 pogostnosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednje kategorije pogostnosti:

- 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 ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	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*	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 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

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

				(glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	fiksni medikamentozni eksantem	izpuščaj (npr. makulopapulozni eksantem)	Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (zdravljenje je treba prekiniti, glejte poglavje 4.4) * 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			Na mestu injiciranja se lahko pojavijo bolečina in lokalne reakcije, zelo redko v obliki flebitisa. Lahko se pojavi rdeče obarvanje urina, kar je mogoče pripisati neškodljivemu presnovku metamizola, rubazonski kislini, ki se pojavi v zelo nizkih 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 metamizola 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 grla, težav pri požiranju in vnetij v ustih, nosu, grlu ter v predelu zadnjika. A pri bolnikih, ki prejema 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 zdravila je ključno za okrevanje. Če se nepričakovano pojavi poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, 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 grlu), je močno priporočeno **nemudoma** prekiniti uporabo zdravila Natrijev metamizolat Krka, ne da bi čakali na izvide laboratorijskih diagnostičnih preiskav. Če se pojavi pancitopenija, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. Spremljati je treba celotno krvno sliko, **dokler se vrednosti ne vrnejo na normalno raven** (glejte poglavje 4.4).

*² 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

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 treba uporabo zdravila Natrijev metamizolat Krka nemudoma prekiniti. *³ Zlasti pri parenteralni uporabi so take reakcije lahko hude in življenjsko ogrožajoče, v nekaterih primerih celo smrtne. Pojavijo se lahko tudi, če je predhodna uporaba metamizola potekala brez zapletov.

*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

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.

Takojšnji ukrepi v primeru pojava hudih preobčutljivostnih reakcij (šoka)

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.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, drugi analgetiki in antipiretiki; pirazoloni, 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

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 nezatno.

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 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.

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

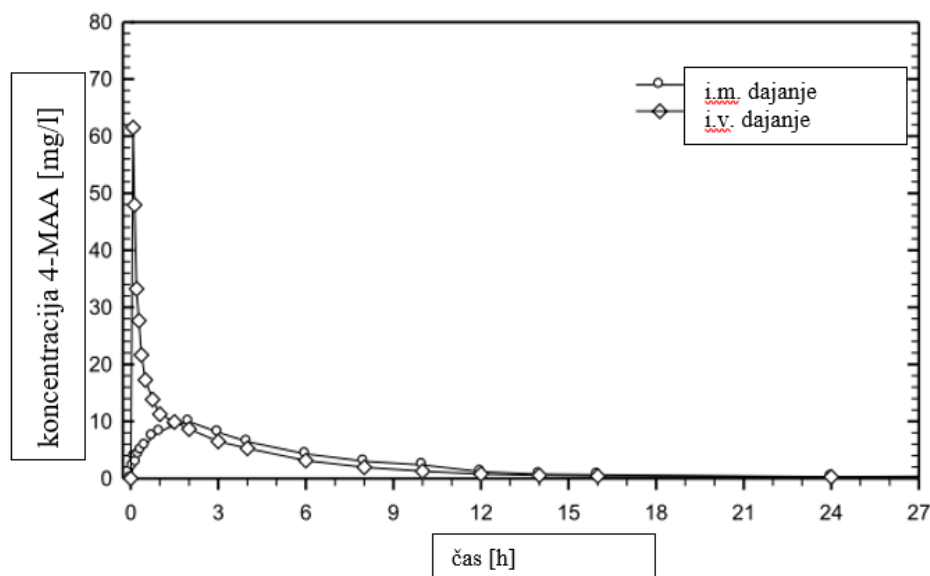
1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Rezultati za 4-MAA iz študije biološke razpoložljivosti, ki so jo opravili leta 1989 pri 12 osebah z i.m. raztopino, v primerjavi z referenčnim zdravilom (intravensko dajanje 2 minuti), so bili naslednji:

	i.m. dajanje (1 g)	i.v. dajanje (1 g)
Največja plazemska koncentracija (C_{max}) [mg/l]	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Čas do največje plazemske koncentracije (t_{max}) [h]	1,67 ± 0,69	0,009 ± 0,02
Površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) [mg x h/l]	64,1 ± 14,8	67,8 ± 16,1
(vrednosti so navedene kot srednja vrednost in standardna deviacija)		

Absolutna biološka razpoložljivost intramuskularne raztopine, zmerjena kot AUC plazemske koncentracije 4-MAA, znaša 87 %.

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



Pediatrična populacija

Pri otrocih je izločanje presnovkov hitrejše kot pri odraslih.

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 metamizola na kilogram telesne mase (TM) peroralno. Pri največjem odmerku (900 mg/kg TM) so po 13 tednih opazili povečanje števila retikulocitov in Heinzovih teles.

Psi so 6 mesecev prejemali metamizol 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.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju in/ali redčenju je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in/ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula, označena z belo piko ter rumenim in rdečim obročkom (steklo jantarne barve, tipa I po Ph. Eur.): 5, 10, 20, 25, 50 ali 100 ampul z 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, pakiranih v pretisni omot (PVC//Al), v škatli.

Ampula, označena z belo piko in rumenim obročkom (steklo jantarne barve, tipa I po Ph. Eur.): 5, 10, 20, 25, 50 ali 100 ampul s 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, pakiranih v pretisni omot (PVC//Al), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

1.3.1	Metamizole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Natrijev metamizolat Krka se lahko meša s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino NaCl, raztopino Ringerjevega laktata ali Ringerjevo raztopino.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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/20/02689/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 2. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 4. 2022