

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ANALGIN 500 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 32,81 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do rahlo rumena, okrogla, ploščata tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjanim znakom ANALGIN na drugi strani.

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

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zmerna do huda bolečina različnega izvora (glavobol, zobobol, nevralgija nervusa trigeminusa, herpes zoster, lumbalgija, ishialgija, bolečine, povezane z akutnim ali kroničnim revmatizmom, mišična bolečina, pooperativna bolečina, bolečine pri malignih boleznih, ledvične in žolčne kolike),
- močno povišana telesna temperatura, pri kateri drugi ukrepi niso bili učinkoviti.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odmerek se določi glede na intenzivnost bolečine ali zvišane telesne temperature in posameznikovo odzivnost na zdravilo ANALGIN tablete. 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)*

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 dnevnemu odmerku 4.000 mg.

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	tablete	mg	tablete	mg
> 53	≥ 15 let	1–2	500–1.000	8	4.000

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo ANALGIN tablete 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.

#### 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

za peroralno uporabo

Tablete naj se zaužije cele z nekaj vode. Tableta ima razdelilno zarezo, ki je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka. Tablete se lahko vzame ne glede na posamezne obroke hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, druge pirazolone (fenazon, izopropilaminofenazon, propifenazon ali fenilbutazon) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na acetilsalicilno kislino, druga nesteroidna protivnetna zdravila ali druge analgetike (paracetamol),
- granulocitopenija, druge krvne diskrazije ali supresija kostnega mozga,
- akutna intermitentna porfirija,
- favizem,
- pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze,
- tretje trimesečje nosečnosti.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki dlje časa prejemajo velike odmerke natrijevega metamizolata, je treba preverjati krvno sliko.

Zdravilo je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih s hudim jetrnim, ledvičnim ali srčnim popuščanjem, pri bolnikih z nizkim ali nestabilnim krvnim tlakom, pri dehidriranih bolnikih, bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, bronhialno astmo, pri nagnjenosti k alergijskim reakcijam

na različne snovi in pri bolnikih z razjedami prebavil, krvavitvijo iz prebavil ali s perforacijo prebavil v anamnezi.

Previdnost pri uporabi zdravila je potrebna tudi pri bolnikih, ki se zdravijo s citostatiki.

Med zdravljenjem z natrijevim metamizolatom naj bolniki ne uživajo alkohola.

Posebna previdnost je potrebna pri uporabi natrijevega metamizolata pri starejših bolnikih.

#### 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 prekinutvi 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.

#### 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).

Zdravilo ANALGIN tablete vsebuje 1,43 mmol (32,81 mg) natrija v 1 tableti, kar je enako 1,64 % 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.

Natrijev metamizolat lahko povzroči zvišanje koncentracije metotreksata v krvi, kar lahko povzroči toksično delovanje tega zdravila.

Sočasna uporaba natrijevega metamizolata s peroralnimi antikoagulantmi in nizkomolekularnimi heparini lahko poveča nevarnost nastanka krvavitev iz prebavil.

Pri sladkornih bolnikih, ki poleg derivatov sulfonilsečnine dobivajo tudi natrijev metamizolat, se lahko pojavi hipoglikemija.

Zaradi sočasne uporabe natrijevega metamizolata in klorpromazina se lahko pojavi hudo znižanje telesne temperature.

Alkohol in natrijev metamizolat lahko obojestransko vplivata na njuno učinkovitost.

#### **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

Razgradni 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 ANALGIN tablete nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z natrijevim metamizolatom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Lahko so 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznano pogosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Redki:* levkopenija.

*Zelo redki:* zaradi uporabe natrijevega metamizolata se poveča nevarnost pojava aplastične anemije, trombocitopenije in celo agranulocitoze, posebej pri starejših bolnikih. Navedene posledice okvare kostnega mozga so zelo redke, vendar smrtno nevarne, in se lahko pojavijo tudi pri bolnikih, ki so poprej zdravilo uporabili brez težav. Pri trombocitopeniji se pojavi povečana nagnjenost h krvavitvam (pikčaste krvavitve po koži in sluznicah). Znaki agranulocitoze so: visoka telesna temperatura, mrzlica, bolečine v žrelu, težave pri požiranju, vnetne razjede ustne in nosne sluznice ter žrela in tudi vnetja analnega in genitalnega področja. Sepsa in smrt sta možni kljub takojšnjim zaščitnim ukrepom. Natrijev metamizolat lahko povzroči hemolitično anemijo pri ljudeh s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze.

### Bolezni imunskega sistema

*Redki:* preobčutljivostne reakcije v obliki koprivnice, otekline, vnetja očesnih veznic in sluznice nosne in ustne votline.

*Zelo redki:* astmatični napad, šok zaradi anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, večinoma v prvi uri po zaužitju, lahko pa tudi pozneje. Opozorilni znaki šoka so: slabost, hladen znoj, omotica, bledica in težko dihanje. Pojavijo se lahko tudi otekanje obraza, stridor, srbenje, občutek tiščanja za prsnico, pospešen utrip in občutek hladnih okončin.

### Psihiatrične motnje

*Neznano pogosti:* zaspanost.

### Bolezni živčevja

*Neznano pogosti:* glavobol.

### Žilne bolezni

*Redki:* znižanje krvnega tlaka.

### Bolezni prebavil

*Neznano pogosti:* suha usta, slabost, bruhanje in draženje želodca. Lahko se pojavijo tudi erozije, krvavitve in peptične razjede.

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Neznano pogosti:* z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni kože in podkožja

*Občasni:* medikamentozni izpuščaji.

*Redki:* neznačilen kožni izpuščaj, srbenje, pekoč občutek na koži, rdečina.

*Neznano pogosti:* hude smrtno nevarne kožne reakcije v obliki mehurjev, s pogosto prizadetostjo sluznic [Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)], reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).

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).

### Bolezni sečil

*Neznano pogosti:* nefrotoksičnost pirazonolov je v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili redkejša in statistično neznačilna. V posameznih primerih, predvsem pri predhodnih obolenjih ledvic ali pri preodmerjanju, lahko uporaba natrijevega metamizolata povzroči prehodno zmanjšano delovanje ledvic z zmanjšanim izločanjem urina (oligurija) ali celo s prenehanjem izločanja urina (anurija) in povečanim izločanjem beljakovin v urinu (proteinurija).

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Neznano pogosti:* utrujenost.

### 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 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**

Preveliko odmerjanje je redko. Izkazalo se je, da dnevni odmerki do 15 g nimajo posledic. Simptomi zastrupitve z natrijevim metamizolatom so odvisni od zaužitega odmerka. Pojavijo se lahko slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, rdečkasto obarvan urin, vrtoglavica, krči, razširjene zenice, okvare jeter in ledvic, znižanje krvnega tlaka, šok in motnje zavesti do kome. Zdravljenje je simptomatsko. Specifičnega antidota ni. Bolniku je treba izprati želodec, mu dati aktivno oglje, diuretike, kisik, analeptike in barbiturate.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki; pirazoloni, oznaka ATC: N02BB02

Natrijev metamizolat je pirazolonski derivat, ki spada v skupino nenarkotičnih analgetikov. Deluje analgetično, antipiretično, protivnetno in spazmolitično.

Učinki natrijevega metamizolata so posledica kombiniranega centralnega in perifernega mehanizma delovanja. Centralno deluje tako, da zmanjšuje zaznavanje bolečine v osrednjem živčnem sistemu in tudi tako, da zavira ciklooksigenazo v možganih. Periferno deluje tako, da zavira sintezo prostaglandinov, ki aktivirajo nociceptorje in povzročajo bolečino. Dokazano je, da prostaglandini znižujejo prag draženja in občutljivost nociceptorjev za druge mediatorje, npr. bradikinin in histamin. Natrijev metamizolat deluje antipiretično tako, da vpliva na center za termoregulacijo in poveča periferno oddajanje toplote iz telesa.

Protivnetno delovanje je predvsem posledica zaviranja sinteze prostaglandinov.

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

##### Absorpcija

Natrijev metamizolat se po peroralni uporabi iz prebavil absorbira hitro in skoraj popolnoma.

##### Porazdelitev, biotransformacija

Natrijevega metamizolata v plazmi ni, saj se pretvori v 4-metil-amino-antipirin (to se zgodi s hidrolizo v želodčnem soku) in v tri druge presnovke (4-acetil-amino-antipirin, 4-formil-amino-antipirin in 4-amino-antipirin).

Presnovki natrijevega metamizolata se v telesu porazdelijo enakomerno. Njihova vezava na plazemske beljakovine je različna: 14,2-odstotna (4-acetil-amino-antipirin), 15,4-odstotna (4-formil-amino-antipirin), 40-odstotna (4-amino-antipirin) in 36,4-odstotna (4-metil-amino-antipirin).

##### Izločanje

Zdravilo se v obliki presnovkov izloča s sečem (več kot 90 % odmerka). Izločanje presnovkov je odvisno od uporabljenega odmerka. Razpolovna doba izločanja 4-metil-amino-antipirina po uporabi gramskega odmerka je  $3,3 \pm 1$  ura, 4-formil-amino-antipirina  $10,1 \pm 1,8$  ure, 4-amino-antipirina  $6,7 \pm 2,1$  ure in 4-acetil-amino-antipirina od  $3,2 \pm 1,1$  ure do  $3,8 \pm 1,2$  ure.

#### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksičnost natrijevega metamizolata je zelo majhna. Veliki odmerki pri kuncih lahko povzročijo oligurijo. V novejših raziskavah pri miših, ki so natrijev metamizolat dobivale dlje časa, se je povečala nevarnost pojava hepatomov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

magnezijev stearat (E470b)  
povidon  
natrijev lavrilsulfat  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 10 tabletami. V vsaki škatli je 1 pretisni omot iz PVC-Al folije z 10 tabletami.  
Škatla s 30 tabletami. V vsaki škatli so 3 pretisni omoti iz PVC-Al folije z 10 tabletami.  
Škatla s 60 tabletami. V vsaki škatli je 6 pretisnih omotov iz PVC-Al folije z 10 tabletami.  
Škatla s 100 tabletami. V vsaki škatli je 10 pretisnih omotov iz PVC-Al folije z 10 tabletami.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel.: +386 (0)1 300 42 90  
faks: +386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/92/00184/001, H/92/00184/003-005

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

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 06. 2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 8. 2022