

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ANALGIN 500 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,56 mg natrijevega metabisulfita (E223).

1 ml raztopine vsebuje 32,86 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, rahlo rumena raztopina.

### 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 raztopina za injiciranje. 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 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 prejmejo do 1.000 mg metamizola.

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

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

Zdravilo se lahko injicira intramuskularno (i.m.) ali počasi intravensko (i.v.). Bolnik mora zaradi nevarnosti hipotenzivne reakcije med dajanjem zdravila ležati na hrbtu. Nadzirati ga je treba vsaj dve uri. Da bi kar se da zmanjšali tveganje za hipotenzivno reakcijo, mora biti intravensko injiciranje zelo počasno.

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	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 leta	0,2–0,5	100–250	0,8–2,0	400–1.000
16–23	4–6 let	0,3–0,8	150–400	1,2–3,2	600–1.600
24–30	7–9 let	0,4–1,0	200–500	1,6–4,0	800–2.000
31–45	10–12 let	0,5–1,4	250–700	2,0–5,6	1.000–2.800
46–53	13–14 let	0,8–1,8	400–900	3,2–7,2	1.600–3.600
> 53	≥ 15 let	1,0–2,0*	500–1.000*	4,0–8,0*	2.000–4.000*

\* Po potrebi se lahko enkratni odmerek poveča na 5 ml (kar ustreza 2.500 mg metamizola) in dnevni odmerek na 10 ml (kar ustreza 5.000 mg metamizola).

#### 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.

### **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.

Intravenska uporaba natrijevega metamizolata lahko povzroči hipotenzijo.

Pred injiciranjem zdravila mora biti zagotovljen zdravniški nadzor ter oprema in zdravila za ukrepanje v primeru nastanka anafilaktične reakcije.

#### 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 raztopina za injiciranje vsebuje 0,56 mg natrijevega metabisulfit (E223) na 1 ml raztopine, ki lahko redko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

Zdravilo ANALGIN raztopina za injiciranje vsebuje 1,43 mmol (32,86 mg) natrija na 1 ml raztopine, 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 antikoagulanti 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 raztopina za injiciranje 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 injiciranju, 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.

Na mestu injiciranja se lahko pojavijo bolečina, rdečina in tromboflebitis.

### 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 injiciranega odmerka. Pojavijo se lahko slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, rdečkasto obarvan urin, vrtoglavica, krči, razširjene zenice, okvare ledvic in jeter, znižanje krvnega tlaka, šok in motnje zavesti do kome.

Zdravljenje je simptomatsko. Specifičnega antidota ni.

## **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, 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**

natrijev metabisulfit (E223)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

ANALGIN raztopina za injiciranje se v infuzijski steklenici sme mešati ali redčiti z 0,9-odstotno fiziološko raztopino, 5-odstotno raztopino dekstroze in Ringerjevo raztopino.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Škatla s 50 ampulami iz rjavega stekla tipa I po 5 ml raztopine za injiciranje. V vsaki škatli je 10 pretisnih omotov iz PVC-Al folije s 5 ampulami.

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

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/92/00184/002

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

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 05. 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 8. 2022